

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2005 年 7 月 14 日 (14.07.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/063709 A1(51) 国際特許分類: C07D 213/74, 239/42,  
401/14, 403/14, 401/04, 405/14, 417/04, A61K 31/496,  
31/506, A61P 35/02, 43/00(74) 代理人: 清水 尚人, 外 (SHIMIZU, Naoto et al.); 〒  
6018550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番  
地 日本新薬株式会社 知的財産部 Kyoto (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/019553

(22) 国際出願日: 2004 年 12 月 27 日 (27.12.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2003-431398

2003 年 12 月 25 日 (25.12.2003) JP

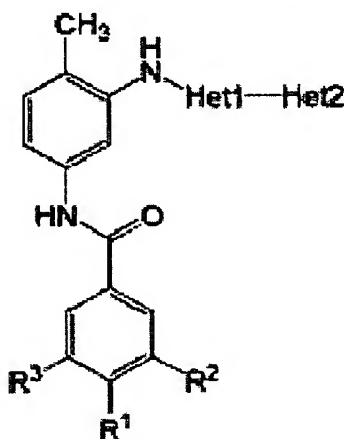
(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本新  
薬株式会社 (NIPPON SHINYAKU CO., LTD.) [JP/JP];  
〒6018550 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町  
1 4 番地 Kyoto (JP).

(72) 発明者; および

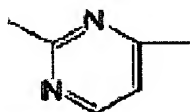
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 浅木 哲夫 (ASAKI,  
Tetsuo) [JP/JP]; 〒6110041 京都府宇治市槇島町月夜  
6-1 朝日プラザ宇治 7 2 1 Kyoto (JP). 杉山 幸輝  
(SUGIYAMA, Yukiteru) [JP/JP]; 〒6078182 京都府京  
都市山科区大宅坂ノ辻町 3 9 番地 日本新薬山科社宅  
1-2 C Kyoto (JP). 瀬川 純 (SEGAWA, Jun) [JP/JP]; 〒  
6310806 奈良県奈良市朱雀 1 丁目 4-1 6 Nara (JP).(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が  
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,  
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,  
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,  
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,  
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護  
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,  
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,  
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,  
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),  
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:  
— 国際調査報告書2 文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AMIDE DERIVATIVE AND MEDICINE

(54) 発明の名称: アミド誘導体及び医薬



[1]



[6]

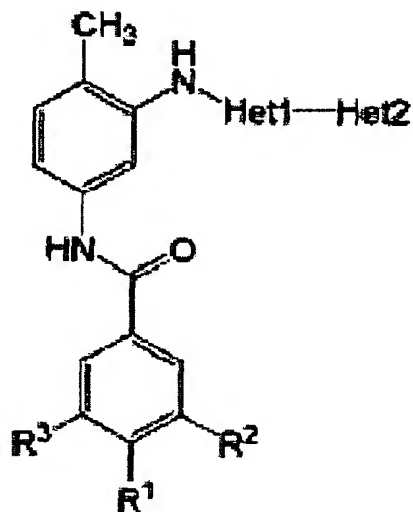
(57) Abstract: An amide derivative or salt thereof which has ex-  
cellent BCR-ABL tyrosin kinase inhibitory activity. The amide  
derivative is represented by the following general formula [1]: [1]  
[6] (wherein R<sup>1</sup> represents -CH<sub>2</sub>-R<sup>11</sup> (R<sup>11</sup> represents a nitrogenous  
saturated heterocyclic group), etc.; R<sup>2</sup> represents alkyl, halogeno,  
haloalkyl, etc.; R<sup>3</sup> represents hydrogen, etc.; Het1 represents the  
group represented by the chemical formula [6] shown above, etc.;  
and Het2 represents pyrimidinyl, etc.). Also provided is a medici-  
nal composition containing the amide derivative or salt as an active  
ingredient. The compounds are useful as a BCR-ABL tyrosin ki-  
nase inhibitor.



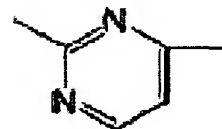
(57) 要約:

本発明の目的は、優れた B C R - A B L チロシンキナーゼの阻害活性を有するアミド誘導体又はその塩を提供することにある。

本発明は、次の一般式 [ 1 ]



[1]



[6]

(式中、 $R^1$ は $-CH_2-R^{11}$  ( $R^{11}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。)等を表し、 $R^2$ はアルキル、ハロゲン、ハロアルキル等を表し、 $R^3$ は、水素等を表し、Het 1 は上記の化学式 [ 6 ] の基等を表し、Het 2 はピリミジニル等を表す。)で表されるアミド誘導体又はその塩、並びにそれらを有効成分とする医薬組成物で構成される。

本発明化合物は、B C R - A B L チロシンキナーゼ阻害剤として有用である。

## 明 細 書

## アミド誘導体及び医薬

## 技術分野

[0001] 本発明は、アミド誘導体又はその塩、及びアミド誘導体又はその塩を有効成分とする医薬組成物に関する。

BCR-ABLチロシンキナーゼ(例えば、非特許文献1参照。)は細胞の異常増殖を引き起こすが、その活性を阻害する化合物は、BCR-ABLチロシンキナーゼの活性が原因となっている疾患、例えば、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病の予防又は治療に有用である(例えば、非特許文献2参照。)

## 背景技術

[0002] bcrは第22染色体、ablは第9染色体に存在する遺伝子であり、この第22染色体と第9染色体の転座によりフィラデルフィア染色体が形成される。該染色体の遺伝子産物であるBCR-ABLは、チロシンキナーゼ活性を有するタンパク質であり、恒常的に増殖シグナルを出し、細胞の異常増殖を引き起こすことが知られている(例えば、非特許文献2参照。)

従って、BCR-ABLチロシンキナーゼ活性を阻害することにより、該キナーゼが要因となって引き起こされる細胞の増殖を抑制することが可能であり、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病等の疾患治療に有効である。同作用を有する薬物としてグリベック(登録商標)(例えば、特許文献1参照。)が既に上市されているが、同じ作用機序を有する上市薬剤は他になく、より優れた医薬品の開発が望まれている。また、同作用を有する薬物が、特許文献1及び特許文献2に記載されている。

さらに近年、慢性骨髄性白血病の急性転化例やBCR-ABL陽性急性リンパ性白血病において、グリベックの投与により寛解の得られた患者の多くに再発が認められることが報告されている(例えば、非特許文献3参照。)。再発した患者の白血病細胞を調べたところ、E255K等の変異体の出現が認められている(例えば、非特許文献4〜7参照。)。さらにBCR-ABL陽性の急性リンパ性白血病患者に対するグリベック

の投与例においても、E255Kを中心とした変異を示す耐性細胞の出現が認められている(例えば、非特許文献8参照。)。今後グリベックの使用が広まるにつれ、さらなる耐性患者の増加とそれに対する治療法確立が求められることになる。

特許文献1:特開平6-87834号公報

特許文献2:国際公開第02/22597号パンフレット

非特許文献1:Shtivelman E, et al. :Nature, 1985, 315, 550-554

非特許文献2:Daley G Q, et al. :Science, 1990, 247, 824-830

非特許文献3:Druker B J, et al. :N. Engl. J. Med. , 2001, 344, 1038-1042

非特許文献4:Weisberg E, et al. :Drug Resist Updat, 2001, 4, 22-28

非特許文献5:Gorre M E, et al. :Science, 2001, 293, 876-880

非特許文献6:Blagosklonny M V:Leukemia, 2002, 16, 570-572

非特許文献7:Hochhaus A, et al. :Leukemia, 2002, 16, 2190-2196

非特許文献8:Hofmann W K, et al. :blood, 2002, 99, 1860-1862

非特許文献9:Deninger W N, et al. :blood, 2000, 96, 3343-3356

非特許文献10:J. Org. Chem. , 1996, 61, 1133-1135

非特許文献11:J. Org. Chem. , 2000, 65, 1144-1157

非特許文献12:Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. , 1950, 69, 673-699

非特許文献13:J. Heterocycl. Chem. , 1970, 7, 1137-1141

非特許文献14:J. Am. Chem. Soc. , 1999, 121, 4369-4378

非特許文献15:Tetrahedron Lett. , 1997, 38, 8005-8008

非特許文献16:J. Med. Chem. , 2002, 45, 3406-3417

非特許文献17:J. Med. Chem. , 2000, 43, 3895-3905

非特許文献18:J. Med. Chem. , 2000, 43, 1508-1518

非特許文献19:J. Med. Chem. , 1975, 18, 1077-1088

非特許文献20:Bioorg. Med. Chem. Lett. , 2001, 11, 2235-2239

非特許文献21:J. Heterocyclic Chem. , 2000, 37, 1457-1462

発明の開示

# 発明が解決しようとする課題

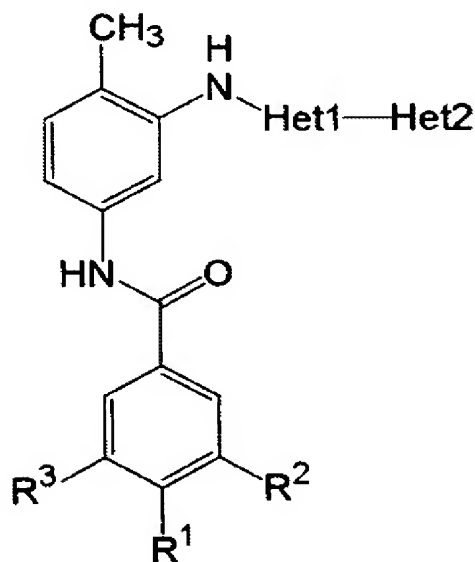
[0003] 本発明の目的は、優れたBCR-ABLチロシンキナーゼの阻害活性を有する新規なアミド誘導体又はその医薬上許容される塩を提供することにある。

## 課題を解決するための手段

[0004] 本発明者らは、種々の化合物について鋭意検討したところ、ある新規なアミド誘導体及びその医薬上許容される塩（以下、「本発明化合物」という）が上記目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

本発明として、次の一般式[1]で表される化合物であって、次の(A)、(B)又は(C)の場合のいずれかであるアミド誘導体又はその医薬上許容される塩を挙げることができる。

[化1]



[1]

(A)

$R^1$ は、次の(1)～(3)の基のいずれかを表す。

(1)  $-CH_2-R^{11}$  [ $R^{11}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基

は、オキソ、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{111}$  ( $\text{R}^{111}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ及び(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチルからなる群から選択される一つの基で置換されており、さらに、1-2個の同一又は異なる、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。]、

(2) $-\text{O}-\text{R}^{12}$  [ $\text{R}^{12}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、1-3個の同一又は異なる、オキソ、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{121}$  ( $\text{R}^{121}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。]、

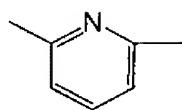
(3) $-\text{CH}=\text{R}^{13}$  [ $\text{R}^{13}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、1-3個の同一又は異なる、オキソ、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{131}$  ( $\text{R}^{131}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。]。

$\text{R}^2$ は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アシル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル又はシアノを表す。

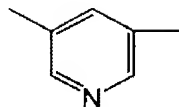
$\text{R}^3$ は、水素、ハロゲン又はアルコキシを表す。

Het1は、次の化学式[2]～[8]のいずれかの基を表す。

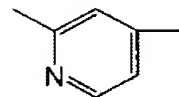
[化2]



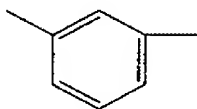
[2]



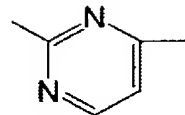
[3]



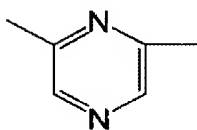
[4]



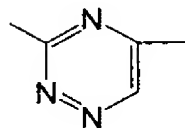
[5]



[6]



[7]



[8]

Het2は、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又は1, 2-ジヒドロピリダジニルを表す(かかるHet2は、1〜3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン又はアミノで置換されていてもよい。 )。

但し、 $R^{11}$ が、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル又はモルホリニル(かかるピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルは、オキソ、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{11}$  ( $\text{R}^{11}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ及び(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチルからなる群から選択される一つの基で置換されており、さらに、1〜2個の同一又は異なる、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。)であり、Het1が、式[6]の基であり、Het2が、ピラジニル又はアルキルで置換されていてもよいピリジルである化合物を除く。

(B)

$\text{R}^1$ は、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{14}$  ( $\text{R}^{14}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、1〜3個の同一又は異なる、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバ

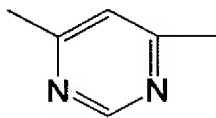
モイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。)を表す。

$R^2$ は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アシル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル又はシアノを表す。

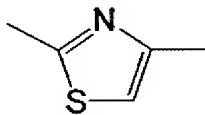
$R^3$ は、水素、ハロゲン又はアルコキシを表す。

Het1は、次の化学式[9]～[10]のいずれかの基を表す。

[化3]



[9]



[10]

Het2は、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又は1, 2-ジヒドロピリダジニルを表す(かかるHet2は、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン又はアミノで置換されていてもよい。)

(C)

$R^1$ は、次の(1)～(3)の基のいずれかを表す。

(1)  $-\text{CH}_2-\text{R}^{11}$  [ $\text{R}^{11}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、オキソ、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{111}$  ( $\text{R}^{111}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ及び(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチルからなる群から選択される一つの基で置換されており、さらに、1～2個の同一又は異なる、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。]、

(2)  $-\text{O}-\text{R}^{12}$  [ $\text{R}^{12}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は

、1〜3個の同一又は異なる、オキソ、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{121}$  ( $\text{R}^{121}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチル、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。]、

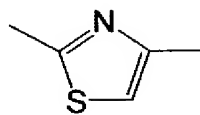
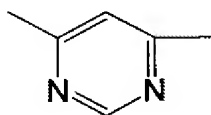
(3) $-\text{CH}=\text{R}^{13}$  [ $\text{R}^{13}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、1〜3個の同一又は異なる、オキソ、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{131}$  ( $\text{R}^{131}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチル、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。]。

$\text{R}^2$ は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アシル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル又はシアノを表す。

$\text{R}^3$ は、水素、ハロゲン又はアルコキシを表す。

Het1は、次の化学式[9]〜[10]のいずれかの基を表す。

[化4]



Het2は、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又は1, 2-ジヒドロピリダジニルを表す(かかるHet2は、1〜3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン又はアミノで置換されていてもよい。)

[0005] 上記の一般式[1]で表される化合物の中で好ましい化合物は、次の(1)〜(14)の

アミド誘導体又はその医薬上許容される塩である。

(1) 4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(2) 4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(3) 4-(1-メチルピペラジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[6-(3-ピリジル)ピリミジン-4-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(4) 4-(1-メチルピペラジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[6-(5-ピリミジニル)ピリミジン-4-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(5) (-)-4-((S)-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(6) 4-[(S)-2-(1-ピロリジニルメチル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(7) 4-[3-(ジメチルアミノメチル)アゼチジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(8) 4-[(S)-3-(1-ピロリジニル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(9) 4-{4-[ (5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イルメチル}-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(10) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(11) 4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(12) 4-[ (R)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(13) 4-[ (S)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(14) 4-[ (3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

[0006] また、本発明としては、次の(1)〜(37)のアミド誘導体又はその医薬上許容される塩を挙げることができる。

(1) 3-ジフルオロメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(2) 3-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(3) 4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(4) 3, 5-ジクロロ-4-[ (S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(5) 3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{3-[4-(5-ブromoピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド

(6) 4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(7) 4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-ブromoピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド

(8) 3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

- (9) 3-フルオロメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド
- (10) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド
- (11) 4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド
- (12) 4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド
- (13) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド
- (14) 4-[4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド
- (15) 4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド
- (16) 4-[(R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド
- (17) 4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-ブromoピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド
- (18) 4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド
- (19) 4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド
- (20) 4-(3-カルバモイルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド
- (21) 4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル

—N—{4—メチル—3—[4—(5—ピリミジニル)ピリミジン—2—イルアミノ]フェニル}ベンズ  
アミド

(22) 4—(3—カルバモイル—4—メチルピペラジン—1—イルメチル)—3—トリフルオロメ  
チル—N—{4—メチル—3—[4—(5—ピリミジニル)ピリミジン—2—イルアミノ]フェニル}ベ  
ンズアミド

(23) 4—((S)—3—メチルピペラジン—1—イルメチル)—3—トリフルオロメチル—N—{4—  
メチル—3—[4—(5—ピリミジニル)ピリミジン—2—イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(24) 4—((R)—3—メチルピペラジン—1—イルメチル)—3—トリフルオロメチル—N—{4—  
メチル—3—[4—(5—ピリミジニル)ピリミジン—2—イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(25) 4—[(S)—3—(N, N—ジエチルアミノ)ピロリジン—1—イルメチル]—3—トリフルオ  
ロメチル—N—{4—メチル—3—[4—(5—ピリミジニル)ピリミジン—2—イルアミノ]フェニル  
}ベンズアミド

(26) 4—[(2R, 4S)—4—(ジメチルアミノ)—2—メチルピロリジン—1—イルメチル]—3—  
トリフルオロメチル—N—{4—メチル—3—[4—(5—ピリミジニル)ピリミジン—2—イルアミノ  
]フェニル}ベンズアミド

(27) 4—((S)—3—アミノピペリジノメチル)—3—トリフルオロメチル—N—{4—メチル—3—  
[4—(5—ピリミジニル)ピリミジン—2—イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(28) 4—[(S)—3—(ジメチルアミノ)ピペリジノメチル]—3—トリフルオロメチル—N—{4—  
メチル—3—[4—(5—ピリミジニル)ピリミジン—2—イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(29) 4—((3S, 4R)—3—アミノ—4—メチルピロリジン—1—イルメチル)—3—トリフルオロ  
メチル—N—{4—メチル—3—[4—(5—ピリミジニル)ピリミジン—2—イルアミノ]フェニル}  
ベンズアミド

(30) 4—[(3S, 4R)—3—(ジメチルアミノ)—4—メチルピロリジン—1—イルメチル]—3—  
トリフルオロメチル—N—{4—メチル—3—[4—(5—ピリミジニル)ピリミジン—2—イルアミノ  
]フェニル}ベンズアミド

(31) 4—[(S)—3—(メチルアミノ)ピロリジン—1—イルメチル]—3—トリフルオロメチル—  
N—{4—メチル—3—[4—(5—ピリミジニル)ピリミジン—2—イルアミノ]フェニル}ベンズア  
ミド

(32) 4-((S)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(33) 4-((R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(34) 4-[(3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(35) 4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(36) 4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(37) 4-[(R)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

[0007] また、本発明としては、本発明化合物を有効成分として含有する医薬組成物、例えば、BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤を挙げることができる。より具体的には、例えば、慢性骨髄性白血病治療剤、急性リンパ性白血病治療剤、急性骨髄性白血病治療剤としての医薬組成物を挙げることができる。

[0008] 本発明化合物は、BCR-ABLチロシンキナーゼの阻害活性を有し、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病等の疾患に対する治療薬又は予防薬として有用である(例えば、非特許文献9参照。)

以下に本発明を詳述する。

[0009] 「含窒素飽和ヘテロ環基」としては、環構成原子として、窒素原子を少なくとも1個有する飽和環基であり、さらに、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を、同一又は異なって、1個〜3個含んでもよい、4〜8員飽和環基が挙げられる。環構成原子として窒素原子又は硫黄原子を有している場合、かかる窒素原子、硫黄原子はオキシドを

形成してもよい。例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピニルが挙げられる。但し、 $R^{13}$ の「含窒素飽和ヘテロ環基」は、 $R^{13}$ と二重結合を介して結合する環構成原子及びその両隣の環構成原子が炭素原子のものに限られ、例えば、 $-CH=R^1$ <sup>3</sup>がピペリジン-4-イリデンメチルを挙げることができる。

「アルキル」としては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1〜10個のもの、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシルが挙げられる。特に、直鎖状の炭素数1〜3のものが好ましい。

「ジアルキルアミノアルキル」、「アルコキシ」、「アルコキシカルボニル」、「ハロアルキル」、「ヒドロキシアルキル」、「モノアルキルアミノ」、「ジアルキルアミノ」、「モノアルキルカルバモイル」、「ジアルキルカルバモイル」、「アルコキシアルキル」及び「ヒドロキシアルキル」のアルキル部分としては、上記のアルキルが挙げられる。

「ハロゲン」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

「ハロアルキル」には、モノハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキルを含み、「ハロアルキル」のハロゲン部分としては、上記のハロゲンが挙げられる。「ハロアルキル」としては、例えば、フルオロメチル、2-フルオロエチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルが挙げられる。

「アシル」としては、炭素数1〜11のもの、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルが挙げられる。

「ピリジル」としては、例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルが挙げられる。

「ピリミジニル」としては、例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニルが挙げられる。

「ピラジニル」としては、例えば、2-ピラジニルが挙げられる。

「ピリダジニル」としては、例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニルが挙げられる。

「1, 2-ジヒドロピリダジニル」としては、例えば、1, 2-ジヒドロピリダジン-3-イル、1, 2-ジヒドロピリダジン-4-イルが挙げられる。

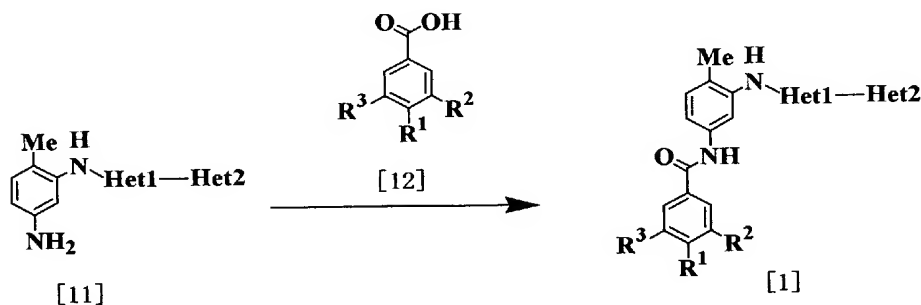
「飽和環状アミノ基」としては、環構成原子として、窒素原子を少なくとも1個有する飽和環状アミノ基であり、さらに、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を、同一又は異なって、1個〜3個含んでいてもよい、4〜8員飽和環基が挙げられる。環構成原子として窒素原子又は硫黄原子を有している場合、かかる窒素原子、硫黄原子はオキシドを形成してもよい。例えば、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ピペラジニル、1-アゼチジニル、4-モルホリニル、4-チオモルホリニル、ヘキサヒドロ1H-1, 4-ジアゼピン-1-イルが挙げられる。

### 発明を実施するための最良の形態

[0010] 本発明化合物は、公知化合物又は容易に調製可能な中間体から、例えば下記の方法に従って製造することができる。本発明化合物の製造において、原料が反応に影響を及ぼす置換基を有する場合には、原料をあらかじめ公知の方法により適当な保護基で保護した後に反応を行うのが一般的である。保護基は、反応後に、公知の方法により脱離することができる。

#### [0011] 製法1

[化5]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Het1及びHet2は、前記と同義である。]

本反応は、化合物[11]と化合物[12]との縮合反応であって、それ故、縮合反応としてそれ自体知られた公知の方法によって行われる。化合物[12]で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、化合物[11]で表されるアミンを反応させることにより、化合物[1]を製造することができる。化合物[12]の反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド(例えば、酸クロリド、酸ブロミド)、混合酸無水物、イミダゾリド、活性アミド

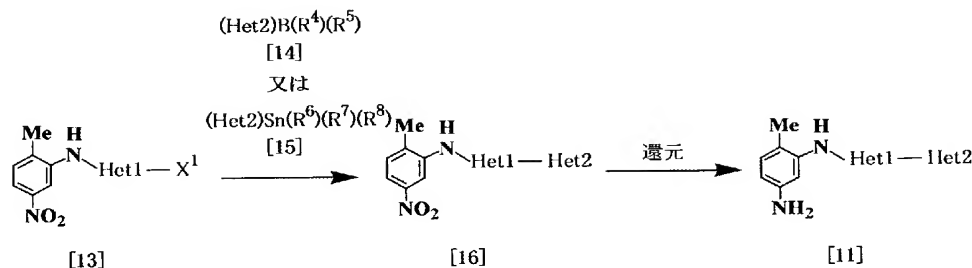
等、アミド縮合形成反応に通常用いられるものを挙げるができる。カルボン酸[12]を用いる場合は、縮合剤(例えば、1, 1'-オキサリルジイミダゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノホスホン酸ジエチル、ジフェニルホスホリルアジド、よう化 2-クロロ-1-メチルピリジニウム、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート)が使用され、塩基(例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセ-7-エンの有機塩基)の存在又は非存在下に、-20〜100℃で反応を行う。使用される溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。この際、添加剤(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド等)を加えることもできる。反応時間は、原料及び縮合剤の種類、反応温度等によって異なるが、通常、30分〜24時間が適当である。化合物[12]及び縮合剤の使用量は、化合物[11]に対して1〜3倍モル量が好ましい。化合物[12]の反応性誘導体として、例えば酸ハライドを用いる場合は、ピリジン、4-メチルピリジンなどのピリジン系溶媒又は前記と同じ塩基と溶媒を使用し、-20〜100℃で反応を行う。また、添加物として、例えば4-(ジメチルアミノ)ピリジンを加えることもできる。反応時間は、使用する酸ハライドの種類、反応温度によって異なるが、通常、30分〜24時間が適当である。

[0012] 製法1で用いる原料化合物[11]の製法

原料化合物である化合物[11]であってHet1が化学式[6]の基である場合は、例えば上述の特許文献1に記載の方法と同様の方法により製造することができる。

[0013] 原料化合物である化合物[11]であってHet1が化学式[4]、[5]、[7]及び[9]の基である場合は、次の方法に従って製造することができる。

[化6]



[式中、Het1及びHet2は、前記と同義である。R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は、同一又は異なって、アルキル又はヒドロキシを表し、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はアルキルを表し、X<sup>1</sup>はハロゲンを表す。]

## 工程1

本反応は化合物[13]と、有機ホウ素化合物[14]又は有機スズ化合物[15]を用いたクロスカップリング反応であり、公知の方法によって行うことができる。本反応は、例えばパラジウム触媒存在下、適当な溶媒中、20〜200℃で行う。一般的にパラジウム触媒として、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウムなどが使用され、反応溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、ピリジン、トリエチルアミンなどの有機アミン類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。化合物[14]を用いる場合、塩基(例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、りん酸三カリウム)の添加が必須である。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1〜48時間が適当である。

## 工程2

本反応は、化合物[16]の芳香族ニトロ基のアミノ基への還元反応であり、それ故、還元反応としてそれ自体知られた公知の方法によって行われる。反応は、酸性条件下で亜鉛やスズを用いて処理する方法がある。また接触還元法としては、例えば白

金、ラネーニッケル、白金-炭素 (Pt-C)、パラジウム-炭素 (Pd-C)、ルテニウム錯体などを触媒として水素化することができる。その他、亜ジチオン酸ナトリウムなどの硫化物を用いる方法や、金属触媒下、ギ酸アンモニウム、ヒドラジンなどで還元する方法もある。

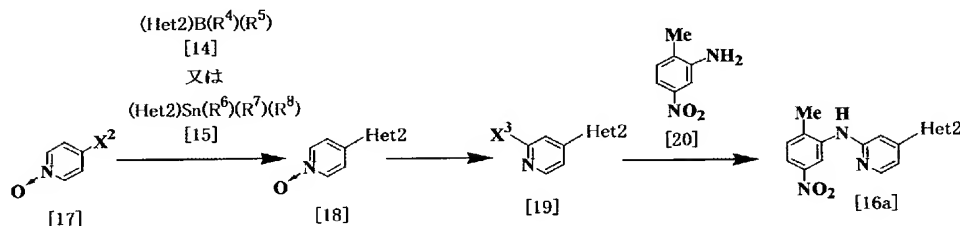
[0014] 原料化合物である化合物[13]は、例えば、J. P. Wolfeらのパラジウム触媒を用いた方法(非特許文献10、11参照)を用い、Het1が化学式[4]の基の場合は、例えば、2, 4-ジクロロピリジン(例えば、非特許文献12に記載の方法に準じて製造することができる。)と2-メチル-5-ニトロアニリンを反応させることによって製造することができる。Het1が化学式[5]の基の場合は、例えば、1-ブロモ-3-ヨードベンゼンと2-メチル-5-ニトロアニリンを反応させることによって製造することができる。Het1が化学式[7]の基の場合は、例えば、2, 6-ジクロロピラジンと2-メチル-5-ニトロアニリンを反応させることによって製造することができる。Het1が化学式[9]の基の場合は、例えば、4, 6-ジクロロピリミジンと2-メチル-5-ニトロアニリンを反応させることによって製造することができる。反応溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応は塩基の存在下、70-100℃で行われる。パラジウム触媒としては、例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム、酢酸パラジウム、トリ(o-トリルホスフィン)パラジウムなどが挙げられる。通常、使用するパラジウムの量は、ハロゲン化アリールに対し0.5-4モル%が適当である。パラジウム触媒の配位子としては、例えば、1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、(±)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル[(±)-BINAP]などが使用できる。また、使用される塩基は、例えば、ナトリウム t-ブトキシド、カリウム t-ブトキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどを挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1-36時間が適当である。

[0015] また化合物[13]は、Het1が化学式[4]の基の場合は、例えば、2, 4-ジクロロピリジン、化学式[9]の基の場合は、例えば、4, 6-ジクロロピリミジンを用い、2-メチル-

5-ニトロアニリンと適当な溶媒中または無溶媒で、塩基の存在または非存在下、20～200℃で反応させることによっても製造することができる。使用される塩基は、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウムなどを挙げることができる。使用される溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジブチルエーテル、1, 4-ジオキサンなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、エチレングリコール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1～24時間が適当である。

[0016] また、原料化合物である化合物[16a] (Het1が化学式[4]の基である化合物[16]) は、例えば、次の方法に従っても製造することができる。

[化7]



[式中、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 及びHet2は、前記と同義である。 $X^2$ 及び $X^3$ はハロゲンを表す。]

#### 工程1

本反応は化合物[17]と有機ホウ素化合物[14]又は有機スズ化合物[15]を用いたクロスカップリング反応であり、前述の方法にしたがって行うことができる。

#### 工程2

化合物[18]をハロゲン化することにより化合物[19]を製造する。それ故、ハロゲン化反応としてそれ自体知られた公知の方法によって行われる。反応は通常、オキシ

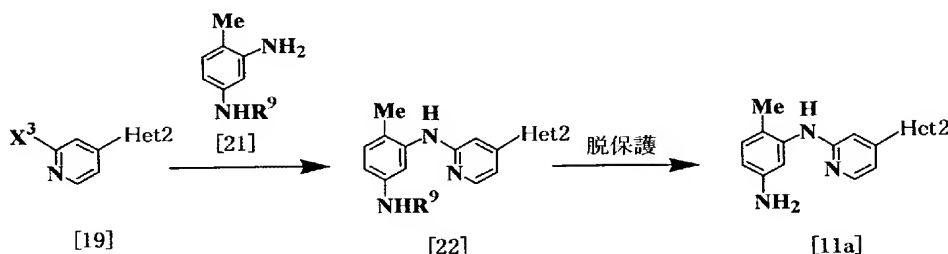
塩化りん、オキシ臭化りん、五塩化りん、五臭化りんなどを用い、必要に応じ適当な溶媒中で行われる。反応溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジブチルエーテル、1, 4-ジオキサンなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は通常、室温〜130℃で行われ、反応時間は通常20分〜24時間が適当である。

### 工程3

化合物[19]と化合物[20]を前述のパラジウム触媒を用いた方法(例えば、非特許文献10、11参照)を用い反応させて、化合物[16a]を製造することができる。

[0017] また、化合物[11a] (Het1が化学式[4]の基である化合物[11])は、化合物[19]と化合物[21]を前述のパラジウム触媒を用いた方法(例えば、非特許文献10、11参照)を用い反応させて化合物[22]とし、化合物[22]を脱保護することによって製造することができる。

### [化8]



[式中、Het2及びX³は前記と同義である。R⁹は保護基を表す。]

### 工程1

原料化合物[21]は、2, 4-ジアミノトルエンを公知の方法により適当な保護基で保護し製造できる。保護基としては、例えば、ベンゾイル、アセチル、ホルミルなどのアシル誘導体やベンジルオキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルなどのウレタン型誘導体などが挙げられる。化合物[19]と化合物[21]を前述のパラジウム触媒を用い反応させて化合物[22]を製造することができる。

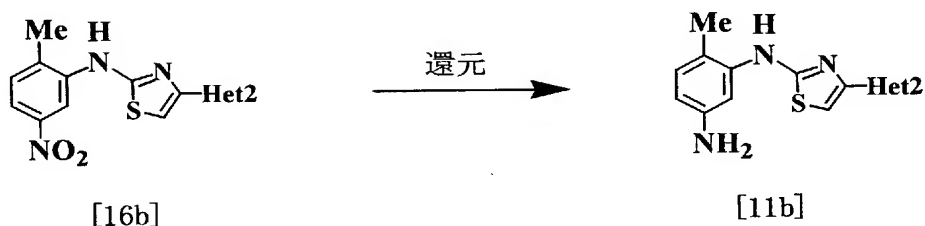
。

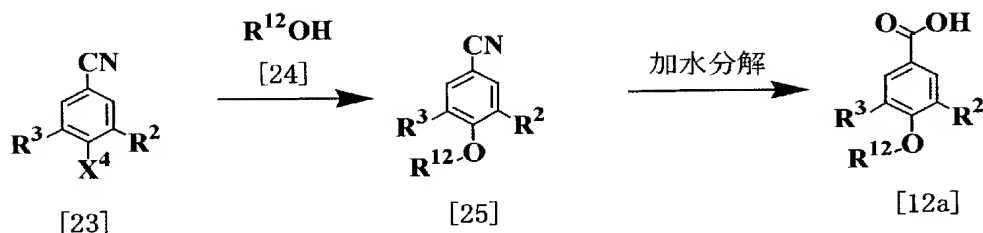
## 工程2

化合物[22]の脱保護反応としては、例えば、アシル型の保護基の場合は、酸またはアルカリによる加水分解、アンモニア水、ヒドラジンなどにより除去できる。加水分解に使用される酸としては塩酸、硫酸のような無機酸、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を挙げることができる。反応溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は0〜100℃で行われ、反応時間は通常、数分〜24時間である。また、保護基がウレタン型誘導体の場合には、使用する保護基の種類により異なるが、パラジウム触媒などによる加水素分解、塩酸、トリフルオロ酢酸、よう化トリメチルシリル、三ふっ化ホウ素などにより脱保護することができる。

[0018] 原料化合物である化合物[11]であってHet1が化学式[10]の基である化合物[11b]の場合は、例えば非特許文献13に記載の方法と同様の方法により[16b]を製造し、後述する芳香族ニトロ基のアミノ基への還元反応に付し製造することができる。

[化9]





[式中、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 及び $\text{R}^{12}$ は前記と同義である。 $\text{X}^4$ はハロゲンを表す。]

## 工程1

ハロゲン化アリール[23]とアルコール[24]とのエーテル結合形成反応によって化合物[25]を製造することができる。本反応は、化合物[23]とアルコール類の求核置換反応であり、公知の方法によって行われる。本反応は、適当な溶媒中、塩基の存在下で行われる。使用される好適な塩基としては、通常使用される任意の塩基性物質(例えば、ピリジン、トリエチルアミン)、アルカリ金属のアルコキシド(例えば、カリウム $t$ -ブトキシド)、金属水素化物(例えば、水素化ナトリウム)、無機塩基(例えば、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム)を挙げることができる。使用される溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル類、 $N$ ,  $N$ -ジメチルホルムアミド、 $N$ ,  $N$ -ジメチルアセトアミドなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、ジメチルスルホキシド、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は、通常、 $-78 \sim 200^\circ\text{C}$ で行われ、反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分～24時間が適当である。またこの種の置換反応では銅粉、ハロゲン化銅(I)あるいは銅アルコキシドが触媒となる。別法としてA. Aranyosらあるいは、G. Mannらのパラジウム触媒を用いた方法(例えば、非特許文献14、15参照。)を用い、ハロゲン化アリール[23]とアルコール[24]から化合物[25]を製造することができる。

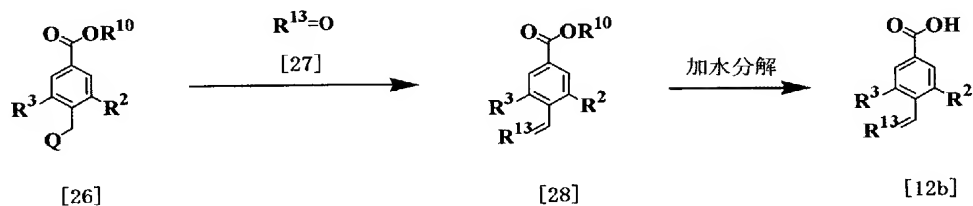
## 工程2

化合物[25]を加水分解することにより化合物[12a]を製造することができる。反応は通常、酸または塩基存在下、適当な溶媒中で行われる。加水分解に使用される酸としては塩酸、硫酸のような無機酸、酢酸、ギ酸のような有機酸、塩基としては水酸化

ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を挙げることができる。反応溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は0〜200℃で行われ、反応時間は通常、30分〜24時間が適当である。

[0020] 原料化合物[12]が化合物[12b]の場合は、例えば次の方法に従って製造することができる。

[化11]



[式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^{13}$ は前記と同義である。 $R^{10}$ はアルキルを表し、Qはトリアリールホスホニウムハライド塩又はジアルコキシホスホリルを表す。]

#### 工程1

本反応は、有機リン化合物[26]と化合物[27]とのWittig反応又はHorner-Emmons 反応であって、それ故、Wittig反応又はHorner-Emmons 反応としてそれ自体知られた公知の方法によって行われる。反応は、適当な溶媒中、塩基の存在下、−78〜150℃で行われる。使用される塩基は、例えば、*n*-ブチルリチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシド、リチウム ジイソプロピルアミドなどを挙げることができる。使用される溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、*n*-ヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応時間は、原料及び縮合剤の種類、反応温度等によって異なるが、通常、30分〜24時間が適当である。

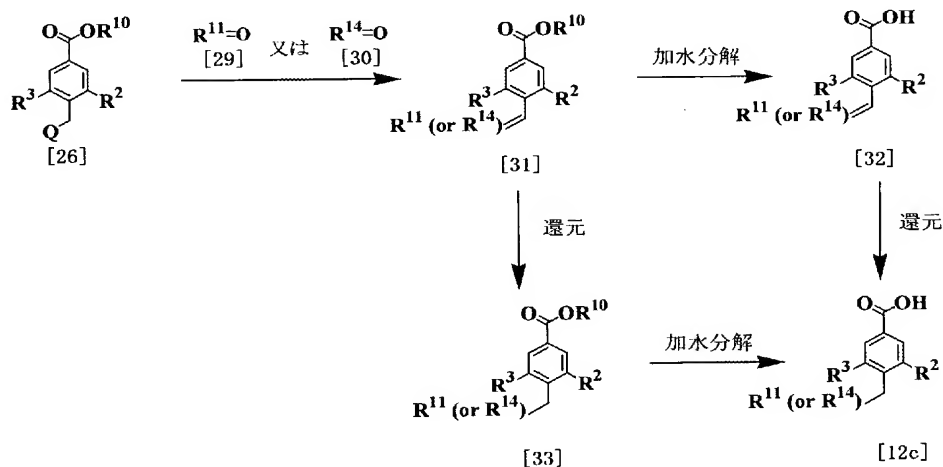
原料化合物である化合物[26]はアルキル(トリアルキル)ホスホニウム ハライド塩、又はアルキル(ジアルコキシ)ホスホリルであり、各々例えば非特許文献16、17に記載の方法に準じて、製造することができる。

## 工程2

化合物[28]を加水分解することにより化合物[12b]を製造することができる。反応は通常、酸または塩基存在下、適当な溶媒中で行われる。加水分解に使用される酸としては塩酸、硫酸のような無機酸、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を挙げることができる。反応溶媒としては例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は0〜100℃で行われ、反応時間は通常、30分〜24時間である。

[0021] 原料化合物[12]が化合物[12c]の場合は、例えば次の方法に従って製造することができる。

## [化12]



[式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{14}$ 及び $Q$ は、前記と同義である。]

## 工程1

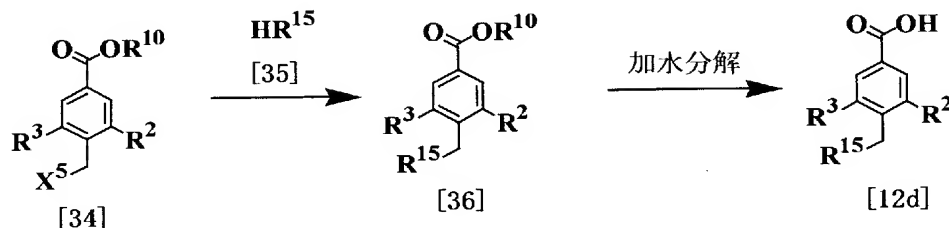
本反応は、有機リン化合物[26]と化合物[29]又は化合物[30]とのWittig反応又はHorner-Emmons 反応であって、前述の化合物[26]から[28]の一般合成法に準じて、製造することができる。

## 工程2

化合物[31]を加水分解することにより化合物[32]を製造し、化合物[32]を還元することにより、化合物[12c]を製造することができる。又は、化合物[31]を還元することにより化合物[33]を製造し、化合物[33]を加水分解することにより、化合物[12c]を製造することができる。かかる加水分解反応は、前述の化合物[28]から[12b]の一般合成法に準じて、製造することができる。また、かかる還元反応は、公知の方法によって行うことができる。

[0022] また、 $R^{11}$ 又は $R^{14}$ が飽和環状アミノ基の場合は、例えば次の方法によっても製造することができる。

## [化13]



[式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^{10}$ は前記と同義である。 $R^{15}$ は飽和環状アミノ基を表す。 $X^5$ はCl、Br、I、p-トルエンスルホンイルオキシ、メタンスルホンイルオキシ等の脱離基を表す。]

## 工程1

化合物[34] (例えば、非特許文献18に記載の方法に準じて製造することができる。)と飽和環状アミン[35]の縮合反応により、化合物[36]を製造することができる(式中、脱離基 $X^5$ は、ハロゲン、p-トルエンスルホンイルオキシ、メタンスルホンイルオキシ等の脱離基を表す。)。本反応は、化合物[34]とアミン類の求核置換反応であり、公知の方法によって行われる。本反応は、適当な溶媒中、過剰のアミンを用いるか、又は塩基の存在下で行われる。使用される好適な塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を挙げることができる。使用される溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、N, N-ジメチルホ

ホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は、通常、0〜100℃で行われ、反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分〜24時間が適当である。

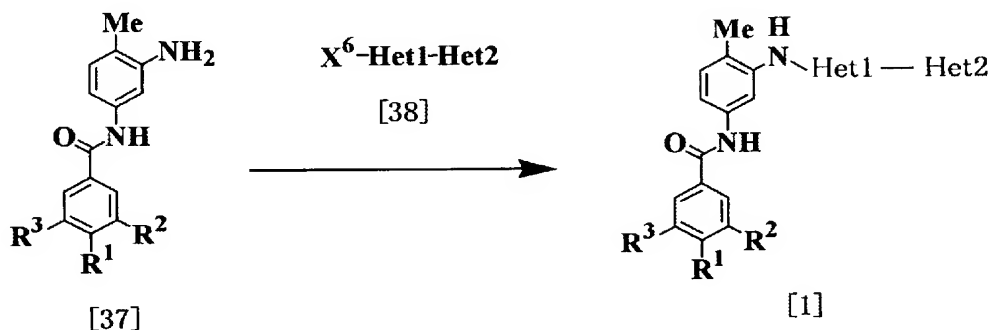
## 工程2

化合物[36]を加水分解することにより化合物[12d]を製造することができる。

本反応はエステルの加水分解反応であり、前述の化合物[28]から[12b]の一般合成法に準じて、製造することができる。

## [0023] 製法2

### [化14]



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Het1及びHet2は前記と同義である。 $X^6$ はCl、Br、I、 $SR^{16}$ を表し、 $R^{16}$ はアルキルを表す。〕

化合物[37]と化合物[38]を反応させることによって、化合物[1]を製造することができる。反応は、無溶媒または適当な溶媒中、塩基の存在または非存在下、20〜200℃で行われる。使用される塩基は、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウムなどを挙げることができる。使用される溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジブチルエーテル、1, 4-ジオキサンなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、エチレングリコール、2-メトキシエタノールなどのアルコール

類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1〜24時間が適当である。

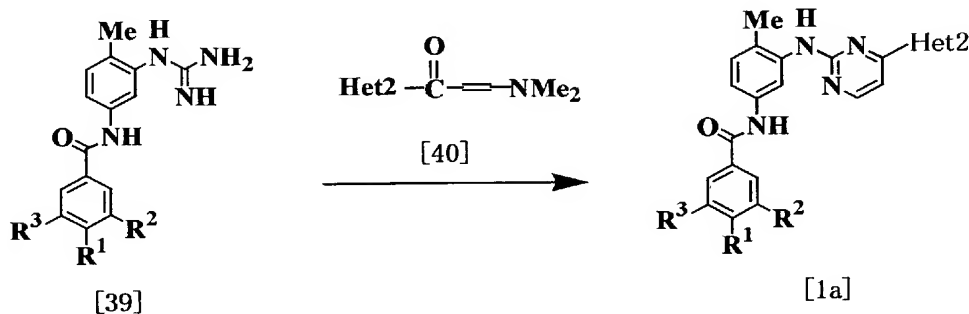
[0024] また化合物[1]は、化合物[37]と化合物[38]を製法1記載のパラジウム触媒を用いた方法(例えば、非特許文献10、11参照)を用い、製造することもできる。

[0025] 原料化合物である化合物[37]は、例えば、2, 4-ジアミノトルエンと化合物[12]で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体を製法1記載の方法に準じて縮合することにより製造することができる。

[0026] 原料化合物である化合物[38]は、Het1が化学式[2]の基の場合は、例えば、2, 6-ジブロモピリジンを用いて、Het1が化学式[3]の基の場合は、例えば、3, 5-ジブロモピリジンを用いて、Het1が化学式[4]の基の場合は、例えば、2, 4-ジブロモピリジンを用いて、Het1が化学式[5]の基の場合は、例えば、1, 3-ジブロモベンゼンを用いて、Het1が化学式[6]の基の場合は、例えば、2, 4-ジクロロピリミジンを用いて、Het1が化学式[7]の基の場合は、例えば、2, 6-ジクロロピラジンを用いて、後述の製法4により製造することができる。また、Het1が化学式[4]の基の場合は、前述の製法1に記載の方法により製造することもできる。

#### [0027] 製法3

[化15]



[式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、Het2は前記と同義である。]

化合物[39]又は該化合物の酸付加塩と、化合物[40]を反応させることにより、化合物[1a] (Het1が式[6]の基である化合物[1])を製造することができる。反応は適

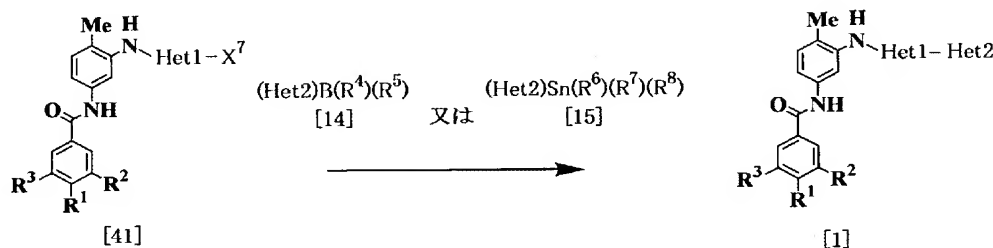
当な溶媒中、20ー200℃で行われる。使用される溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、2ープロパノール、2ーメキシエタノールなどのアルコール類を挙げることができる。化合物[40]の使用量は、化合物[39]に対して1ー2倍モル量、好適には、1ー1.2倍モル量であり、反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分ー30時間が適当である。化合物[39]の酸付加塩を用いる場合は、適当な塩基(例えば炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム)を添加し、反応を行うことができる。

[0028] 原料化合物である化合物[39]は、化合物[37]を文献記載の方法(例えば、非特許文献19参照)によりシアナミドと反応させることにより、遊離または酸付加塩の形態で製造することができる。

[0029] 原料化合物である化合物[40]は、例えば、特許文献1に記載の方法に準じて製造することができる。

#### [0030] 製法4

[化16]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、Het1及びHet2は前記と同義である。 $X^7$ はハロゲンを表す。]

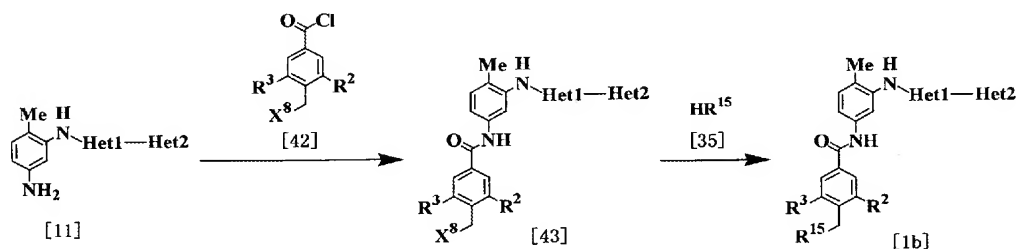
本反応は化合物[41]と、有機ホウ素化合物[14]又は有機スズ化合物[15]を用いたクロスカップリング反応であり、公知の方法によって行うことができる。本反応は、例えばパラジウム触媒存在下、適当な溶媒中、20ー200℃で行う。一般的にパラジウム触媒として、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウムなどが使用さ

れ、反応溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、ピリジン、トリエチルアミンなどの有機アミン類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。化合物[14]を用いる場合、塩基(例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、りん酸三カリウム)の添加が必須である。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1〜48時間が適当である。

[0031] 原料化合物である化合物[41]は、Het1が化学式[4]の基の場合は、例えば、化合物[37]と4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリジンと反応させ、Het1が化学式[6]の基の場合は、例えば、化合物[37]と4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジンと反応させた後、オキシ塩化りんで処理(例えば、非特許文献20参照。)するか、又は、Het1が化学式[6]の基の場合は、例えば、化合物[37]と2, 4-ジクロロピリミジンを用いて文献(例えば、非特許文献21参照。)記載の方法によっても製造することができる。

#### [0032] 製法5

[化17]



[式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{15}$ 、Het1及びHet2は前記と同義である。 $X^8$ は、ハロゲンを表す。]

#### 工程1

本反応は、化合物[11]と酸クロリド[42]との縮合反応であり、製法1記載の方法によって行われる。

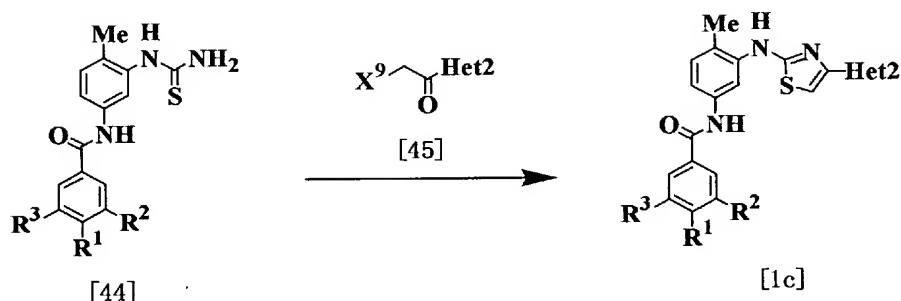
#### 工程2

化合物[43]とアミン[35]の縮合反応により、化合物[1b] ( $R^1$ が $-\text{CH}_2-\text{R}^{15}$ である

化合物[1])を製造することができる。本反応は、酸クロリドとアミン類の縮合反応であり、公知の方法によって行われる。本反応は、適当な溶媒中、過剰のアミンを用いるか、又は塩基の存在下で行われる。使用される好適な塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を挙げることができる。使用される溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 3-ジオキサンなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は、通常0〜100℃で行われ、反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常30分〜24時間が適当である。

[0033] 製法6

[化18]



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、Het2は前記と同義である。 $X^9$ はハロゲンを表す。]

化合物[44]と化合物[45]又は該化合物の酸付加塩の環化反応により、化合物[1c] (Het1が式[10]の基である化合物[1])を製造することができる。本反応は、2-アミノチアゾール誘導体の合成法として公知の方法(例えば、非特許文献13参照。)によって行うことができる。

[0034] 本発明にかかるアミド誘導体は遊離の塩基のまま医薬として用いることができるが、公知の方法により医薬上許容される塩の形にして用いることもできる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸などの鉱酸の塩、酢酸、クエン酸、酒石酸、

マレイン酸、コハク酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸の塩などを挙げることができる。

例えば、本発明にかかるアミド誘導体の塩酸塩は、本発明にかかるアミド誘導体を塩化水素のアルコール溶液、酢酸エチル溶液又はエーテル溶液に溶解することにより得ることができる。

[0035] 本発明化合物は、後記の試験例に示すように、特許文献1に具体的に開示されているピリミジン誘導体に比して、BCR-ABLチロシンキナーゼの阻害活性が高い。このことから、本発明化合物は、BCR-ABLチロシンキナーゼが関与する疾患、例えば、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、等の予防又は治療剤として有用である。

本発明化合物を医薬として投与する場合、本発明化合物は、そのまま又は医薬上許容され得る無毒性かつ不活性の担体中に、例えば 0.1〜99.5%、好ましくは 0.5〜90%を含有する医薬組成物として、人を含む哺乳動物に投与することができる。

担体としては、固形、半固形又は液状の希釈剤、充填剤及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明にかかる医薬組成物は、静脈内投与、経口投与、組織内投与、局所投与（経皮投与など）又は経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。経口投与が特に好ましい。

BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤又は慢性骨髄性白血病治療剤としての用量は、病気の性質と程度、年齢、体重などの患者の状態、投与経路などを考慮した上で設定することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明化合物の有効成分量として、1日あたり、0.1〜1000mg/ヒトの範囲、好ましくは 1〜500mg/ヒトの範囲が一般的である。

場合によっては、これ以下で足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもある。また1日2〜3回に分割して投与することもできる。

## 実施例

[0036] 以下に参考例、実施例、試験例及び製剤例を掲げて本発明を更に詳しく説明する

が、本発明はこれらのみに限定されるものではない。

[0037] 参考例1

3-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 塩酸塩

工程1

3-ヨード-4-メチル安息香酸エチル

3-ヨード-4-メチル安息香酸40.61gをエタノール406mlに懸濁し、濃硫酸9.1mlを添加して24時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残渣に氷水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて塩基性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して、粗生成物44.44gを茶色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.39(3H, t), 2.48(3H, s), 4.36(2H, q), 7.29(1H, d), 7.91(1H, dd), 8.46(1H, d)

工程2

4-(ブロモメチル)-3-ヨード安息香酸エチル

工程1で得られた3-ヨード-4-メチル安息香酸エチル44.4gを四塩化炭素550mlに溶解し、N-ブロモコハク酸イミド25.3g、過酸化ベンゾイル355mgを添加して、白熱灯(1500W)照射下、8時間加熱還流した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧留去し、粗生成物56.99gを赤紫色結晶として得た。

工程3

3-ヨード-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸エチル

工程2で得られた4-(ブロモメチル)-3-ヨード安息香酸エチル57.0gを無水テトラヒドロフラン570mlに溶解し、炭酸カリウム22.8gを添加後、室温で攪拌しながらN-メチルピペラジン12.1gのテトラヒドロフラン溶液70mlを20分かけて滴下した。室温で4時間攪拌後、不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物32.9gを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.39(3H, t), 2.30(3H, s), 2.51(8H, br), 3.55(2H, s), 4.37(2H, q), 7.49(1H, d), 7.98(1H, dd), 8.48(1H, d)

工程4

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-(トリメチルシラニルエチニル)安息香酸エチル

アルゴン雰囲気下、工程3で得られた3-ヨード-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸エチル3.77gへ、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド34mg、ヨウ化銅19mg、トリメチルシリルアセチレン1.65ml、トリエチルアミン38mlを順次添加し、80℃で2時間加熱攪拌した。放冷し、不溶物を濾去、酢酸エチルで不溶物を洗浄後、濾液の溶媒を減圧留去した。残留物に酢酸エチルを加え、5%アンモニア水、水、飽和食塩水で順次洗浄後、有機層を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物2.60gを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 0.27(9H, s), 1.39(3H, t), 2.29(3H, s), 2.52(8H, br), 3.72(2H, s), 4.37(2H, q), 7.53(1H, d), 7.95(1H, dd), 8.12(1H, d)

工程5

3-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸エチル

工程4で得られた4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-(トリメチルシラニルエチニル)安息香酸エチル2.60gをメタノール13mlに溶解し、炭酸カリウム3.0gを添加して、室温で1分攪拌した。減圧下に溶媒を留去した後、酢酸エチルと水を加えて水層を分離した。有機層を水で2回、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をエタノール26mlに溶解し、10%パラジウム炭素260mgを添加後、室温、4atmで15時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去して、粗生成物1.83gを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.24(6H, t), 2.33(3H, s), 2.53(8H, br), 2.75(2H, q), 3.54(2H, s), 3.72(2H, q), 7.39(1H, d), 7.81(1H, d), 7.87(1H, d)

工程6

3-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸

工程5で得られた3-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸エチル1.83gをエタノール20mlに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液10mlを添加して、2時間加熱還流した。氷水冷下、反応液に1N塩酸10mlを加えて中和した。水を減圧留去後、残留物にトルエンを加えて水を共沸除去し、粗生成物2.16gを黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.18 (3H, t), 2.28 (3H, s), 2.51 (8H, br), 2.73 (2H, q), 3.51 (2H, s), 7.39 (1H, d), 7.72 (1H, d), 7.77 (1H, s)

#### 工程7

#### 3-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 塩酸塩

工程6で得られた3-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸2.16gを塩化チオニル8.3mlに溶解し、16時間加熱攪拌した。放冷後、反応液にジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、粗生成物を得た。

#### 参考例2

#### 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩

#### 工程1

#### 4-メチル-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

参考例1(工程1)と同様の方法で、4-メチル-3-トリフルオロメチル安息香酸を用いて製造した。

淡黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (3H, t), 2.55 (3H, d), 4.40 (2H, q), 7.37 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.28 (1H, s)

#### 工程2

#### 4-(ブロモメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

参考例1(工程2)と同様の方法で、工程1で得られた4-メチル-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルを用いて製造した。

淡黄色油状物

工程3

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

参考例1(工程3)と同様の方法で、工程2で得られた4-(ブロモメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルを用いて製造した。

黄褐色油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$  : 1.41 (3H, t), 2.30 (3H, s), 2.50 (8H, br), 3.71 (2H, s), 4.41 (2H, q), 7.92 (1H, d), 8.18 (1H, d), 8.29 (1H, s)

工程4

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸 二塩酸塩

参考例1(工程6)と同様の方法で、工程3で得られた4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルを用いて製造した。ただし、反応液は1N塩酸の代わりに濃塩酸を加えて酸性(pH3)とした。

微褐色結晶 融点233~238°C(分解)

工程5

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例1(工程7)と同様の方法で、工程4で得られた4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸 二塩酸塩を用いて製造した。ただし、反応は24時間加熱還流した。

無色結晶

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$  : 3.02 (3H, s), 3.81 (8H, br), 4.70 (2H, s), 7.91 (2H, d), 8.32 (1H, d), 8.44 (1H, s)

参考例3

3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例2(工程2~5)と同様の方法で、工程2で3-メトキシ-4-メチル安息香酸メチルを用いて製造した。

無色結晶

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$  : 2.90 (3H, s), 3.57 (8H, br), 3.83 (3H, s), 4.43 (2H, s), 7.42 (1H, d), 7.55 (2H, m)

参考例4

3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例2と同様の方法で、工程1で3-クロロ-4-メチル安息香酸を用いて製造した。

無色結晶

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$  : 3.07 (3H, s), 3.84 (8H, br), 4.71 (2H, s), 7.79 (1H, d), 8.06 (1H, dd), 8.21 (1H, s)

参考例5

4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例2と同様の方法で、工程2でN-エチルピペラジンを用いて製造した。

無色結晶

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$  : 1.33 (3H, t), 3.34 (2H, q), 3.29-4.10 (8H, br), 4.75 (2H, s), 7.92 (1H, d), 8.31 (1H, dd), 8.42 (1H, d)

[0038] 参考例6

3,5-ジクロロ-4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]ベンゾイルクロリド 塩酸塩

工程1

3,5-ジクロロ-4-メチル安息香酸メチル

参考例1(工程1)と同様の方法で、3,5-ジクロロ-4-メチル安息香酸(特開平6-192196号)を用い、溶媒はメタノールを用いて製造した。ただし、粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

淡黄色結晶 融点49〜50℃

## 工程2

4-(ブロモメチル)-3, 5-ジクロロ安息香酸メチル

参考例1(工程2)と同様の方法で、工程1で得られた3, 5-ジクロロ-4-メチル安息香酸メチルを用いて製造した。ただし、反応は2時間加熱還流した。

橙色結晶 融点63〜65℃

## 工程3

3, 5-ジクロロ-4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]安息香酸メチル

参考例1(工程3)と同様の方法で、工程2で得られた4-(ブロモメチル)-3, 5-ジクロロ安息香酸メチル、及び(S)-(-)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジンを用いて製造した。ただし、反応は室温で17時間行った。

淡黄色油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.63-2.05(2H, m), 2.18(6H, s), 2.51(1H, dd), 2.62-2.94(4H, m), 3.91(2H, s), 3.93(2H, q), 7.95(2H, s)

## 工程4

3, 5-ジクロロ-4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]安息香酸

参考例1(工程6)と同様の方法で、工程3で得られた3, 5-ジクロロ-4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]安息香酸メチルを用い、溶媒はメタノールを用いて製造した。ただし、残留物にメタノールを加え攪拌し、不溶物を濾去後、濾液の溶媒を減圧下に留去して目的物を得た。

淡橙色アモルファス

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$ : 1.84(1H, m), 2.11(1H, m), 2.69(6H, s), 2.77(3H, t), 3.15(1H, dd), 3.64(1H, qn), 3.86(2H, s), 7.63(2H, s)

## 工程5

3, 5-ジクロロ-4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]ベンゾイルクロリド 塩酸塩

参考例1(工程7)と同様の方法で、工程4で得られた3, 5-ジクロロ-4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]安息香酸を用いて製造した。ただし、反

応後処理は、塩化チオニルを減圧留去後、トルエンを加えて塩化チオニルを共沸除去する操作を2回繰り返した。

淡黄色結晶

融点210～219℃(分解)

#### 参考例7

#### 4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド

##### 塩酸塩

#### 工程1

#### 4-(ジメトキシホスホリルメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

4-(ブロモメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル(参考例2(工程2))6.20gを亜りん酸トリメチル12mlに溶解し、アルゴン雰囲気下、4時間加熱還流した。反応終了後、トルエンを加えて亜りん酸トリメチルを共沸除去する操作を3回繰り返した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物4.96gを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.41(3H, t), 3.38(1H, s), 3.50(1H, s), 3.67(3H, s), 3.73(3H, s), 4.41(2H, q), 7.75(1H, dd), 8.18(1H, d), 8.34(1H, s)

#### 工程2

#### 4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

アルゴン雰囲気下、60%水素化ナトリウム624mgをn-ヘキサンで2回洗浄し、工程1で得られた4-(ジメトキシホスホリルメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル4.96g及び、N-メチルピペリドン1.60mlを1,2-ジメトキシエタン50mlに溶解した溶液を添加後、徐々に85℃まで昇温し、次いで1時間加熱還流した。反応液を放冷後、氷水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物3.21gを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.41(3H, t), 2.29(3H, s), 2.29-2.55(8H, m), 4

. 41 (2H, q), 6. 45 (1H, s), 7. 32 (1H, d), 8. 14 (1H, dd), 8. 32 (1H, d)

工程3

4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸

参考例1(工程6)と同様の方法で、工程2で得られた4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルを用いて製造した。

黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$ : 2. 30-2. 79 (8H, m), 2. 43 (3H, s), 6. 51 (1H, s), 7. 42 (1H, d), 8. 14 (1H, d), 8. 20 (1H, s)

工程4

4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド

塩酸塩

参考例1(工程7)と同様の方法で、工程3で得られた4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸を用いて製造した。ただし、反応後処理は、塩化チオニルを減圧留去後、トルエンを加えて塩化チオニルを共沸除去する操作を3回繰り返した。

緑褐色アモルファス

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$ : 2. 10-3. 00 (6H, m), 2. 72 (3H, s), 3. 33 (1H, d), 3. 48 (1H, d), 6. 45 (1H, s), 7. 15 (1H, d), 7. 85 (1H, d), 7. 94 (1H, s)

参考例8

4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド

塩酸塩

工程1

4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル(参考例7(工程2)) 1. 57gをメタノール32mlに溶解し、10%パラジウム炭素78mgを添加して、室温、1atmで24時間水素添加した。触媒を濾去後、濾液の溶媒を減圧下に留去した。再びメタノール32mlに溶解し、10%パラジウム炭素78mgを添加

して、室温、1atmで4時間水素添加した。さらにパラジウム炭素78mgを添加して、室温、1atmで24時間水素添加した。パラジウム炭素78mgをさらに添加して、室温、1atmで19時間水素添加した。触媒を濾去後、濾液の溶媒を減圧下に留去し、目的化合物1.54gを緑色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.41 (3H, t), 1.47–1.69 (5H, m), 1.94 (2H, t), 2.33 (3H, s), 2.79 (2H, d), 2.95 (2H, d), 4.40 (2H, q), 7.37 (1H, d), 8.12 (1H, dd), 8.31 (1H, d)

## 工程2

### 4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸

参考例1(工程6)と同様の方法で、工程1で得られた4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルを用いて製造した。ただし、粗生成物は、メタノールを加えて攪拌、不溶物を濾去、濾液を減圧留去後、アセトニトリルを加えて結晶化した。

無色結晶 融点247–250°C(分解)

## 工程3

### 4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 塩酸塩

参考例1(工程7)と同様の方法で、工程2で得られた4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸を用いて製造した。ただし、反応後処理は、塩化チオニルを減圧留去後、トルエンを加えて塩化チオニルを共沸除去する操作を2回繰り返した。

淡緑色結晶 融点157–164°C(分解)

## 参考例9

### 3-ジフルオロメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 塩酸塩

## 工程1

### 3-ヨード-4-メチル安息香酸t-ブチル

3-ヨード-4-メチル安息香酸26. 20gを $t$ -ブチルアルコール500mlに懸濁し、ジ- $t$ -ブチルジカルボナート43. 65gを添加して室温で攪拌した。4-(ジメチルアミノ)ピリジン1. 22gを添加し、室温で10分攪拌後、4時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残渣に酢酸エチルを加え、さらに減圧留去した。残留物に酢酸エチル10ml及び $n$ -ヘキサン30mlを加え攪拌後、不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧留去した。残渣に $n$ -ヘキサン30mlを加え、同様の操作を行った後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物22. 01gを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1. 58(9H, s), 2. 47(3H, s), 7. 27(1H, d), 7. 85(1H, dd), 8. 39(1H, d)

## 工程2

### 3-ホルミル-4-メチル安息香酸 $t$ -ブチル

アルゴン雰囲気下、工程1で得られた3-ヨード-4-メチル安息香酸 $t$ -ブチル7. 00gを無水テトラヒドロフラン200mlに溶解し、ドライアイス-アセトン浴で冷却攪拌した。 $n$ -ブチルリチウム(1. 6M  $n$ -ヘキサン溶液) 15. 5mlを内温 $-66^\circ\text{C}$ 以下で滴下した。5分攪拌後、N, N-ジメチルホルムアミド3. 4mlを5分間かけて滴下し、50分攪拌した。水100mlをゆっくりと滴下し、室温まで昇温後、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物3. 76gを無色結晶として得た。

融点 $53\sim 55^\circ\text{C}$

## 工程3

### 3-ジフルオロメチル-4-メチル安息香酸 $t$ -ブチル

アルゴン雰囲気下、工程2で得られた3-ホルミル-4-メチル安息香酸 $t$ -ブチル3. 76gを無水塩化メチレン17mlに溶解し、サルファートリフルオリド ジエチルアミン コンプレックス(DAST) 2. 71mlを室温に加え、7時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物3. 10gを微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1. 60(9H, s), 2. 49(3H, s), 6. 77(1H, t), 7. 29(1H

, d), 7. 98(1H, d), 8. 10(1H, s)

#### 工程4

##### 4-(ブロモメチル)-3-ジフルオロメチル安息香酸t-ブチル

参考例1(工程2)と同様の方法で、工程3で得られた3-ジフルオロメチル-4-メチル安息香酸t-ブチルを用いて製造した。

#### 工程5

##### 3-ジフルオロメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸t-ブチル

参考例1(工程3)と同様の方法で、工程4で得られた4-(ブロモメチル)-3-ジフルオロメチル安息香酸t-ブチルを用いて製造した。

無色油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 1. 60(9\text{H}, \text{s}), 2. 28(3\text{H}, \text{s}), 2. 44(8\text{H}, \text{br}), 3. 64(2\text{H}, \text{s}), 7. 31(1\text{H}, \text{t}), 7. 40(1\text{H}, \text{d}), 8. 01(1\text{H}, \text{d}), 8. 24(1\text{H}, \text{s})$

#### 工程6

##### 3-ジフルオロメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸

参考例1(工程6)と同様の方法で、工程5で得られた3-ジフルオロメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸t-ブチルを用いて製造した。ただし、得られた粗生成物は、メタノールを加え、不溶物を濾去し、濾液を減圧留去後、アセトニトリルで結晶化した。

無色結晶 融点160～167℃(分解)

#### 工程7

##### 3-ジフルオロメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 塩酸塩

参考例1(工程7)と同様の方法で、工程6で得られた3-ジフルオロメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸を用いて製造した。

無色結晶 融点217～222℃(分解)

#### 参考例10

##### 3-フルオロメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)ベンゾイルクロリド 塩酸塩

塩

## 工程1

4-(ブロモメチル)-3-ヨード安息香酸t-ブチル

参考例1(工程2)と同様の方法で、3-ヨード-4-メチル安息香酸t-ブチル(参考例9(工程1))を用いて製造した。

紫色油状物

## 工程2

3-ヨード-4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)安息香酸t-ブチル

参考例7(工程1、2)と同様の方法で、工程1で得られた4-(ブロモメチル)-3-ヨード安息香酸t-ブチルを用いて製造した。

淡黄色油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.59(9H, s), 2.30(3H, s), 2.30-2.60(8H, m), 6.16(1H, s), 7.21(1H, d), 7.90(1H, dd), 8.40(1H, d)

## 工程3

3-ホルミル-4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)安息香酸t-ブチル

参考例9(工程2)と同様の方法で、工程2で得られた3-ヨード-4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)安息香酸t-ブチルを用いて製造した。ただし、得られた粗生成物は精製を行わなかった。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.61(9H, s), 2.30(3H, s), 2.22-2.60(8H, m), 6.66(1H, s), 7.93(1H, d), 8.15(1H, dd), 8.46(1H, d), 10.27(1H, s)

## 工程4

3-ヒドロキシメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)安息香酸t-ブチル

工程3で得られた3-ホルミル-4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)安息香酸t-ブチル4.75gを無水メタノール47.5mlに溶解し、氷水冷下で攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム689mgを添加し、3.5時間冷却攪拌した。氷、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物2.41gを黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 1.59(9\text{H}, \text{s}), 2.11-2.61(8\text{H}, \text{m}), 2.29(3\text{H}, \text{s}), 4.68(2\text{H}, \text{s}), 6.35(1\text{H}, \text{s}), 7.17(1\text{H}, \text{d}), 7.97(1\text{H}, \text{dd}), 8.05(1\text{H}, \text{d})$

#### 工程5

##### 3-ヒドロキシメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)安息香酸t-ブチル

工程4で得られた3-ヒドロキシメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)安息香酸t-ブチル2.41gをメタノールに溶解し、10%パラジウム炭素241mgを添加し、室温、4atmで2時間水素添加した。10%パラジウム炭素241mgを添加し、室温、4atmでさらに12時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液に10%パラジウム炭素482mgを添加し、室温、4atmで再び22時間水素添加した。触媒を濾去し、溶媒を減圧下に留去して、目的化合物2.34gを淡緑色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 1.25-3.15(11\text{H}, \text{m}), 1.58(9\text{H}, \text{s}), 2.39(3\text{H}, \text{s}), 4.73(2\text{H}, \text{s}), 7.19(1\text{H}, \text{d}), 7.84(1\text{H}, \text{dd}), 8.02(1\text{H}, \text{d})$

#### 工程6

##### 3-フルオロメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)安息香酸t-ブチル

アルゴン雰囲気下、DAST982mgを無水ジクロロメタン10mlに溶解し、ドライアイス-アセトン浴で冷却攪拌した。工程5で得られた3-ヒドロキシメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)安息香酸t-ブチル1.77gの無水ジクロロメタン溶液(18ml)を3時間かけて滴下し、2時間攪拌した。室温まで昇温後、飽和炭酸水素ナトリウムを加えて水層を分離し、水層は酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物954mgを黄色油状物として得た。

#### 工程7

##### 3-フルオロメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)安息香酸

参考例1(工程6)と同様の方法で、工程6で得られた3-フルオロメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)安息香酸t-ブチルを用いて製造した。ただし、水を留去した後、メタノールを加え、不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧留去した。

白色アモルファス

#### 工程8

3-フルオロメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)ベンゾイルクロリド 塩酸塩

参考例1(工程7)と同様の方法で、工程7で得られた3-フルオロメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)安息香酸を用いて製造した。ただし、反応後処理は、塩化チオニルを減圧留去後、トルエンを加えて塩化チオニルを共沸除去する操作を2回繰り返した。

橙色アモルファス

[0039] 参考例11

4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 塩酸塩

工程1

4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルベンゾニトリル

カリウムt-ブトキシド6.68gを無水テトラヒドロフラン40mlに懸濁し、氷水冷下で攪拌しながら、1-メチル-4-ヒドロキシピペリジン6.85gの無水テトラヒドロフラン溶液20mlを35分かけて滴下し、さらに30分攪拌した。一方、4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンゾニトリル7.50gを無水テトラヒドロフラン40mlに溶解し、ドライアイス-アセトン浴で冷却攪拌しながら、先程調製した溶液を内温-70℃で滴下した。滴下後、自然に室温まで昇温させながら終夜攪拌した。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで水を加えた後、溶媒を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルで2回抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的生成物7.31gを無色結晶として得た。

融点66〜69℃

工程2

4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチル安息香酸

工程1で得られた4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルベンゾニトリル1.0gをエタノール20mlに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液17.6mlを添加し、24時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水を加え、ジエチルエーテ

ルで水層を1回洗浄した。氷水冷下、1N塩酸17.6mlを加えて中和し、水を減圧留去後、メタノールを加えて水を共沸除去する操作を3回繰り返した。残留物にメタノールを加えて攪拌後、不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。得られた粗結晶をアセトニトリルで洗浄し、目的生成物0.96gを無色結晶として得た。

融点254℃(分解)

### 工程3

#### 4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 塩酸塩

工程2で得られた4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチル安息香酸800mgを無水トルエンに懸濁し、塩化チオニル0.94ml、無水N,N-ジメチルホルムアミド80 $\mu$ lを順次添加し、18時間加熱還流した。氷水冷下で攪拌後、析出した結晶を濾取、トルエンで洗浄して、目的生成物500mgを無色結晶として得た。

融点242℃(分解)

### 参考例12

#### 4-[(R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸

参考例2(工程1-4)と同様の方法で、工程3で(R)-(+)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジンを用いて製造した。ただし、工程4で、濃塩酸の代わりに1N塩酸を用いて中和(pH7)し、粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

無色結晶 融点206-209℃(分解)

### 参考例13

#### 4-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸

参考例2(工程1-4)と同様の方法で、工程3でN-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジンを用いて製造した。ただし、工程4で反応は室温で3時間行い、濃塩酸の代わり

に1N塩酸を用いて中和(pH7)後、酢酸エチルで抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた粗生成物は、n-ヘキサンで洗浄した。

無色結晶 融点131〜136°C(分解)

#### 参考例14

#### 4-[4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸

##### 工程1

#### 4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

参考例2(工程3)と同様の方法で、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンを用いて製造した。

黄色油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.41(3H, t), 2.54(8H, br), 2.56(2H, t), 3.62(2H, t), 3.71(2H, s), 4.41(2H, q), 7.92(1H, d), 8.18(1H, d), 8.29(1H, s)

##### 工程2

#### 4-[4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

アルゴン雰囲気下、工程1で得られた4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル4.50gを無水ジクロロメタン90mlに溶解し、ドライアイス-アセトン浴で冷却攪拌した。DAST4.03gの無水ジクロロメタン溶液50mlを20分間かけて滴下し、10分攪拌した。氷水冷下で1時間攪拌後、室温で2時間攪拌した。反応液に氷と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100mlを加えてアルカリ性(pH9)とした。不溶物を濾去し、濾液を酢酸エチルで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物2.16gを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.41(3H, t), 2.56(8H, br), 2.65(1H, t), 2.79(1

H, t), 3. 71 (2H, s), 4. 40 (2H, q), 4. 46 (1H, t), 4. 70 (1H, t), 7. 92 (1H, d), 8. 18 (1H, dd), 8. 30 (1H, d)

### 工程3

#### 4-[4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸

参考例1(工程6)と同様の方法で、工程2で得られた4-[4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルを用いて製造した。ただし、中和後、水層を酢酸エチルで抽出、分液した水層に飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出、さらに食塩を加えて酢酸エチルで5回抽出した。

無色結晶 融点152〜155℃

### 参考例15

#### 4-{4-[2-(*t*-ブチルジメチルシラノキシ)エチル]ピペラジン-1-イルメチル}-3-トリフルオロメチル安息香酸

### 工程1

#### 4-[4-(2-*t*-ブチルジメチルシラノキシエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル(参考例14(工程1)) 2. 82gを無水N, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、イミダゾール1. 33g、*t*-ブチルジメチルクロシラン1. 42gを順次添加後、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物3. 70gを微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0. 06 (6H, t), 0. 89 (9H, t), 1. 41 (3H, t), 2. 53 (8H, br), 2. 54 (2H, t), 3. 70 (2H, s), 3. 76 (2H, t), 4. 41 (2H, q), 7. 93 (1H, d), 8. 18 (1H, dd), 8. 29 (1H, d)

### 工程2

#### 4-[4-(2-*t*-ブチルジメチルシラノキシエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリ

フルオロメチル安息香酸

参考例1(工程6)と同様の方法で、工程1で得られた4-[4-(2-*t*-ブチルジメチルシラノキシエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルを用いて製造した。ただし、溶媒はエタノールを用い、中和後、水層を酢酸エチルで2回抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄した。

微黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 0.05(6H, t), 0.88(9H, t), 2.76(4H, br), 3.04(2H, t), 3.14(4H, br), 3.76(2H, s), 3.97(2H, t), 6.26(1H, br), 7.74(1H, d), 8.19(1H, dd), 8.36(1H, d)

[0040] 参考例16

4-[1-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-カルバモイルピペラジン-4-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸

工程1

4-(3-カルバモイルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

参考例2(工程3)と同様の方法で、2-カルバモイルピペラジンをを用いて製造した。

無色油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.41(3H, t), 2.25-2.60(3H, m), 2.80-3.07(3H, m), 3.48(1H, dd), 3.70(2H, s), 4.40(2H, q), 5.53(1H, s), 6.89(1H, s), 7.91(1H, d), 8.19(1H, d), 8.29(1H, s)

工程2

4-[1-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-カルバモイルピペラジン-4-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

工程1で得られた4-(3-カルバモイルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル3.07g及び4-(ジメチルアミノ)ピリジン0.20gをアセトニトリル34mlに溶解し、ジ-*t*-ブチルジカルボナート1.96gを添加して室温で3時間攪拌した。析出した結晶を濾取後、少量のアセトニトリルで洗浄し、目的化合物2.08gを無色結晶として得た。

融点124～125℃

工程3

4-[1-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-カルバモイルピペラジン-4-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸

工程2で得られた4-[1-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-カルバモイルピペラジン-4-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル2.84gをメタノール15mlに懸濁し、1N水酸化ナトリウム水溶液10mlを添加し、室温で18時間攪拌した。反応液に1N塩酸10mlを加えて中和後、析出品を濾取し、水で洗浄して、目的化合物2.51gを無色結晶として得た。

融点230～233℃(分解)

参考例17

4-[(S)-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸

工程1

4-[(S)-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

(S)-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-2-オン(J. Med. Chem., 1999, 42, 3557-3571)669mgをテトラヒドロフラン-N, N-ジメチルホルムアミド(9:1)30mlに溶解し、氷冷攪拌した。60%水素化ナトリウムを添加し、20分攪拌した。4-(ブromoメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル(参考例2(工程2))のテトラヒドロフラン溶液(3ml)を滴下後、氷浴を外し、室温で6時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルで2回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物867mgを淡黄色結晶として得た。

融点93～95℃

工程2

4-((S)-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-3

1-トリフルオロメチル安息香酸

工程1で得られた4-((S)-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル829mgをメタノール5mlに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液2.9mlを添加後、室温で20時間攪拌した。1N塩酸2.9mlを加えて中和した後、メタノールを減圧留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して、目的化合物800mgを微黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.47(9H, s), 1.89–2.09(1H, m), 2.52–2.73(1H, m), 3.30(2H, m), 4.34(1H, m), 4.65(1H, d), 4.79(1H, br), 4.88(1H, d), 5.41(1H, br), 7.53(1H, d), 8.20(1H, d), 8.37(1H, d)

## 参考例18

4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン

## 工程1

3-(ジメチルアミノ)-1-(5-ピリミジニル)-2-プロペン-1-オン

5-アセチルピリミジン(Khim. Geterotsikl. Soedim., 1981, (7), 958–962) 1.54gにN, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール6.01gを添加し、15時間加熱還流した。反応液を放冷後、少量のジイソプロピルエーテルを加えて析出晶を濾取し、目的化合物1.52gを赤褐色結晶として得た。

融点133–135°C

## 工程2

1-(2-メチル-5-ニトロフェニル)グアニジン

1-(2-メチル-5-ニトロフェニル)グアニジン 硝酸塩(特開平6-87834号)135gに水酸化ナトリウム21gの冷却水溶液1.0Lを直接添加し、室温で10分攪拌した。結晶を濾過して十分に水洗し、60°Cで通風乾燥して、目的化合物102gを淡黄色結晶として得た。

融点135–142°C

## 工程3

1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]ベンゼン

工程1で得られた3-(ジメチルアミノ)-1-(5-ピリミジニル)-2-プロペン-1-オン1.51gに、工程2で得られた1-(2-メチル-5-ニトロフェニル)グアニジン1.66gを添加し、120℃で2時間攪拌した。固化した反応液に2-プロパノールを加えて結晶を濾取し、2-プロパノール、ジエチルエーテルで順次洗浄して、目的化合物1.95gを淡褐色結晶として得た。

融点200～203℃

## 工程4

4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン

工程3で得られた1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]ベンゼン18.50gをテトラヒドロフラン-メタノール(1:1)1.3Lに懸濁し、アルゴン雰囲気下10%パラジウム炭素7.40gを添加した。室温攪拌下、ギ酸9.06mlを添加後、1時間加熱還流した。放冷し、触媒を濾去、触媒をメタノールで洗浄後、濾液の溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて水層を分離し、水層はクロロホルムで2回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られたアモルファスにクロロホルムを加えて結晶化して、目的化合物11.97gを淡黄色結晶として得た。

融点164～167℃

## 参考例19

3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン

## 工程1

5-ブロモニコチノイルクロリド

5-ブロモニコチン酸5.00gに塩化チオニル74mlを添加し、6時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物4.09gを無色結晶として得た。

融点72～74℃

## 工程2

3-アセチル-5-ブロモピリジン

粉碎した塩化マグネシウム1.24gをトルエン13mlに懸濁し、トリエチルアミン6.2ml及びマロン酸ジエチル2.93gを順次添加した。室温で1.5時間攪拌した後、工程1で得られた5-ブロモニコチノイルクロリド4.08gのトルエン懸濁液10mlを15分かけて滴下し、室温でさらに2時間攪拌した。1N塩酸40mlを加えて中和後、水層を分離した。水層はさらにジエチルエーテルで抽出し、有機層を合わせて減圧下に溶媒を留去した。得られた油状物にジメチルスルホキシド-水(17ml-0.7ml)を添加し、150-160℃で2時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、析出した結晶を濾取した。これを酢酸エチルに溶解した後、水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。活性炭(強力白鷺MOI WY433)0.60gを加えて10分放置し、活性炭を濾去後、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物0.89gを微黄色結晶として得た。融点87-89.5℃

## 工程3

1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン

工程2で得られた3-アセチル-5-ブロモピリジン859mgにN,N-ジメチルホルムアミド ジメチル アセタール563mgを添加し、1時間加熱還流した。放冷後、反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物860mgを黄色結晶として得た。融点131-131.5℃

## 工程4

2-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-1-メチル-4-ニトロベンゼン

工程3で得られた1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン833mg及び1-(2-メチル-5-ニトロフェニル)グアニジン(参考例6(工程2))634mgに2-プロパノール7mlを添加し、17時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、目的化合物823mgを淡

黄色結晶として得た。

融点206～208℃

#### 工程5

#### 3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン

工程4で得られた2-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-1-メチル-4-ニトロベンゼン807mgに濃塩酸5mlを添加し、55℃で加熱攪拌しながら塩化すず(II)二水和物2.36gの濃塩酸溶液3.5mlを添加した。徐々に100℃まで昇温し、100℃でさらに15分加熱攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、10%水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした。クロロホルムを加えてしばらく攪拌し、不溶物を濾去後、水層を分離した。水層はさらにクロロホルムで抽出し、有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物を得た。ジエチルエーテル-酢酸エチルを加えて結晶化、濾取し、目的化合物528mgを黄色結晶として得た。

融点129.5～130℃

#### 参考例20

#### 4-メチル-3-[6-(3-ピリジル)ピリミジン-4-イルアミノ]アニリン

#### 工程1

#### 2-[6-(クロロ)ピリミジン-4-イルアミノ]-1-メチル-4-ニトロベンゼン

2-メチル-5-ニトロアニリン2.64g及び4,6-ジクロロピリミジン10.33gを110℃で16時間加熱攪拌した。放冷後、メタノールに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて水層を分離した。水層は酢酸エチルでさらに2回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、粗生成物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、目的化合物3.61gを黄色結晶として得た。

融点161～163℃

#### 工程2

#### 1-メチル-4-ニトロ-2-[6-(3-ピリジル)ピリミジン-4-イルアミノ]ベンゼン

工程1で得られた2-[(6-クロロ)ピリミジン-4-イルアミノ]-1-メチル-4-ニトロベンゼン2.00gをテトラヒドロフラン80mlに溶解し、アルゴン雰囲気下、ジエチル(3-ピリジル)ボラン1.22g及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)870mgを順次添加後、室温で攪拌した。水酸化カリウム1.27g及び水10mlを添加して、6時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。粗結晶を酢酸エチルで洗浄し、目的物1.43gを茶色結晶として得た。

融点187～192℃

#### 工程3

##### 4-メチル-3-[6-(3-ピリジル)ピリミジン-4-イルアミノ]アニリン

工程2で得られた1-メチル-4-ニトロ-2-[6-(3-ピリジル)ピリミジン-4-イルアミノ]ベンゼン1.85gを無水メタノール74mlに懸濁し、10%パラジウム炭素555mgを添加した。アルゴン雰囲気下、ギ酸アンモニウム3.80gを添加し、浴温90℃で4時間加熱還流した。触媒を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。残渣に水を加えて、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物に酢酸エチルを加えて結晶化し、目的化合物1.41gを淡黄色結晶として得た。

融点176～179℃

#### [0041] 参考例21

##### 4-メチル-3-[6-(5-ピリジニル)ピリミジン-4-イルアミノ]アニリン

#### 工程1

##### 1-メチル-4-ニトロ-2-[6-(5-ピリジニル)ピリミジン-4-イルアミノ]ベンゼン

2-[(6-クロロ)ピリミジン-4-イルアミノ]-1-メチル-4-ニトロベンゼン(参考例20(工程1))3.28gを無水エタノール130mlに加熱溶解した。ジヒドロキシ(5-ピリジニル)ボラン1.69gを添加後、脱気し、アルゴンで置換した。炭酸カリウム5.82g及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)2.15gを順次添加後、7.5時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物にクロロホルム-メタノールを加えて結

晶化して、目的物808mgを黄土色結晶として得た。

融点257〜261℃(分解)

## 工程2

### 4-メチル-3-[6-(5-ピリミジル)ピリミジン-4-イルアミノ]アニリン

参考例20(工程3)と同様の方法で、工程1で得られた1-メチル-4-ニトロ-2-[6-(5-ピリミジル)ピリミジン-4-イルアミノ]ベンゼンを用いて製造した。ただし、反応は1.5時間行った。

黄色結晶 融点98〜102℃(分解)

## 参考例22

### 4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン

## 工程1

### 2-[(4-クロロ)ピリジン-2-イルアミノ]-1-メチル-4-ニトロベンゼン

2,4-ジクロロピリジン2.00g、2-メチル-5-ニトロアニリン2.26g、酢酸パラジウム(II)121mg、(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル[(±)-BINAP]336mg及び炭酸セシウム6.16gにトルエン120mlを添加し、アルゴン雰囲気下、70℃で23時間加熱攪拌した。不溶物を濾去後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、粗生成物をジエチルエーテルで洗浄し、目的化合物1.22gを黄色結晶として得た。

融点130〜133℃

## 工程2

### 1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]ベンゼン

脱気したテトラヒドロフラン-水(1:1)120mlに、工程1で得られた2-[(4-クロロ)ピリジン-2-イルアミノ]-1-メチル-4-ニトロベンゼン1.73g、ジヒドロキシ(5-ピリミジニル)ボラン890mg、炭酸カリウム3.10g及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)1.15gを順次添加し、アルゴン雰囲気下、80℃で46時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水層を分離し、水層は酢酸エチルでさらに抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残

留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄し、目的化合物820mgを橙色結晶として得た。

融点229～230℃(分解)

### 工程3

#### 4-メチル-3-[4-(5-ピリジニル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン

工程2で得られた1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(5-ピリジニル)ピリジン-2-イルアミノ]ベンゼン163mgをテトラヒドロフラン-メタノール(1:1)32mlに溶解し、10%パラジウム炭素98mgを添加した。さらにギ酸アンモニウム284mgを添加し、浴温90℃で40分加熱還流した。触媒を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。残渣に水と酢酸エチルを加えて水層を分離し、水層は酢酸エチルでさらに抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物149mgを微黄色結晶として得た。

融点179～180℃

### 参考例23

#### 4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン

### 工程1

#### 1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]ベンゼン

参考例22(工程2)と同様の方法で、ジエチル(3-ピリジル)ボランを用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた粗生成物は、クロロホルム-メタノールを加えて結晶化した。

橙色結晶 融点170～173℃(分解)

### 工程2

#### 4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン

工程1で得られた1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]ベンゼン126mgに濃塩酸1mlを添加し、60℃で加熱攪拌しながら塩化すず(II)二水和物465mgの濃塩酸溶液1mlを添加した。徐々に100℃まで昇温し、100℃でさらに40分加熱攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、10%水酸化ナトリウム水溶液

にてアルカリ性とした。酢酸エチルで3回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた粗結晶を少量のクロロホルムで洗浄して濾取し、目的化合物93mgを微黄色結晶として得た。

融点183～186℃

#### 参考例24

##### 1-メチルピペラジン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

###### 工程1

##### 4-(*t*-ブトキシカルボニル)-1-メチルピペラジン-2-カルボキサミド

4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボキサミド6.00gおよび37%ホルムアルデヒド水溶液3.28gのメタノール60ml溶液を氷冷し、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム16.66gを添加した。氷浴をはずし室温で24時間攪拌後、反応液を再び氷冷し、37%ホルムアルデヒド水溶液3.28gとトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム16.66gを添加した。室温で16時間攪拌後、反応液を氷水で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした後、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物5.42gを無色結晶として得た。

融点 137～138℃

###### 工程2

##### 1-メチルピペラジン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

工程1で得られた4-(*t*-ブトキシカルボニル)-1-メチルピペラジン-2-カルボキサミド5.40gをメタノール29mlに溶解し、塩酸-メタノール(Reagent 10、東京化成)48mlを加え、6時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、減圧乾燥し、粗生成物5.97gを青緑色油状物として得た。

#### 参考例25

##### 3-(ジメチルアミノメチル)アゼチジン 二塩酸塩

###### 工程1

1-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-(ジメチルアミノメチル)アゼチジン

1-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-(アミノメチル)アゼチジン920mgのメタノール18ml溶液に、酢酸5.66ml、37%ホルムアルデヒド水溶液4.12g、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム3.14gを順次加え、室温で20時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物673mgを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.44(9H, s), 2.21(6H, s), 2.49(2H, d), 2.60-2.80(1H, m), 3.50-3.70(2H, m), 3.90-4.10(2H, m)

## 工程2

3-(ジメチルアミノメチル)アゼチジン 二塩酸塩

参考例24(工程2)と同様の方法で、工程1で得られた1-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-(ジメチルアミノメチル)アゼチジンを用いて製造した。

淡黄色油状物

## 参考例26

(S)-3-(N, N-ジエチルアミノ)ピロリジン 二塩酸塩

## 工程1

(S)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-3-(N, N-ジエチルアミノ)ピロリジン

(S)-3-アミノ-1-(ベンジルオキシカルボニル)ピロリジン(J. Med. Chem., 1992, 35, 1764-1773) 1.40gのテトラヒドロフラン28ml溶液に、氷冷攪拌下、炭酸カリウム2.6gとよう化エチル1.0mlを加え、24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物0.70gを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.01(6H, t), 1.60-1.90(1H, m), 2.00-2.20(1H, m), 2.50-2.70(4H, m), 3.05-3.40(3H, m), 3.50-3.80(2H, m), 5

. 13 (2H, s), 7. 20–7. 40 (5H, m)

## 工程2

### (S)-3-(N, N-ジエチルアミノ)ピロリジン 二塩酸塩

工程1で得られた(S)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-3-(N, N-ジエチルアミノ)ピロリジン700mgをメタノール28mlに溶解し、10%パラジウム炭素70mgを加え、室温、3atmで2時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液に10%塩酸-メタノール10 mlを加えた後、減圧濃縮して、粗生成物576mgを得た。

## 参考例27

### (S)-3-(1-ピロリジニル)ピロリジン 塩酸塩

## 工程1

### (S)-1-ベンジル-3-(1-ピロリジニル)ピロリジン

(R)-1-ベンジル-3-(p-トルエンスルホニルオキシ)ピロリジン(J. Med. Chem. , 1992, 35, 4205–4208) 2. 00gをエタノール12mlに溶解し、ピロリジン1. 63gを加え、封管中140℃で20時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物0. 97gを茶色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1. 65–1. 90 (5H, m), 1. 90–2. 20 (1H, m), 2. 30 (1H, dd), 2. 40–2. 60 (5H, m), 2. 70–3. 00 (3H, m), 3. 61 (2H, s), 7. 20–7. 40 (5H, m)

## 工程2

### (S)-3-(1-ピロリジニル)ピロリジン 塩酸塩

工程1で得られた(S)-1-ベンジル-3-(1-ピロリジニル)ピロリジン0. 97gをエタノール30mlに溶解し、1N塩酸4. 21mlを加えた。10%パラジウム炭素1. 68gを加え、室温、常圧で終夜水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮して、粗生成物0. 74gを微赤色油状物として得た。

## 参考例28

(3S, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン 二塩酸塩

## 工程1

(3S, 4S)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン

参考例25(工程1)と同様の方法で、(3S, 4S)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(メチルアミノ)ピロリジン(Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 29 89-2997)を用いて製造した。ただし、反応は氷冷下1時間行い、反応液は1N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、メタノールをほとんど減圧留去した後、酢酸エチルで2回抽出した。

無色油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.46(9H, s), 2.33(6H, s), 2.65-3.40(4H, m), 3.95-3.85(2H, m), 4.26(1H, dd)

## 工程2

(3S, 4S)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン

60%水素化ナトリウム448mgの無水N, N-ジメチルホルムアミド5ml懸濁液に、よう化メチル1.59gを加え、氷冷攪拌下、工程1で得られた(3S, 4S)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシピロリジン2.15gの無水N, N-ジメチルホルムアミド10ml溶液を滴下した。氷浴をはずし、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷し、1%酢酸水溶液を滴下後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物1.10gを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.46(9H, s), 2.29(6H, s), 2.70-2.90(1H, m), 3.15-3.40(2H, m), 3.35(3H, s), 3.45-3.90(3H, m)

## 工程3

(3S, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン 二塩酸塩

参考例24(工程2)と同様の方法で、工程2で得られた(3S, 4S)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジンを用いて製造した。ただし、

反応は80℃で1.5時間行った。

黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.73 (6H, s), 3.05 (3H, s), 3.23–3.52 (3H, m), 3.61–3.82 (2H, m), 4.27 (1H, m)

#### 参考例29

##### (2R, 4S)-4-(ジメチルアミノ)-2-メチルピロリジン 二塩酸塩

##### 工程1

##### (2R, 4R)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-メチル-4-(*p*-トルエンスルホニルオキシ)ピロリジン

(2R, 4R)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン (J. Med. Chem., 1988, 31, 1598–1611) 1.02gの無水ジクロロメタン10ml溶液に、トリエチルアミン1.7mlと塩化

-トルエンスルホン1.16gを添加し、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせ、水、1N塩酸、1N水酸化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物1.54gを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21 (3H, d), 1.46 (9H, s), 1.75 (1H, br), 2.31 (1H, br), 2.46 (3H, s), 3.40 (1H, dd), 3.62 (1H, m), 3.95 (1H, dd), 4.97 (1H, br), 7.36 (2H, d), 7.79 (2H, d)

##### 工程2

##### (2R, 4S)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-(ジメチルアミノ)-2-メチルピロリジン

工程1で得られた(2R, 4R)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-2-メチル-4-(*p*-トルエンスルホニルオキシ)ピロリジン1.99gにジメチルアミン(2Mメタノール溶液)50mlを加え、封管中140℃で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物874mgを褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (3H, d), 1.40–1.46 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.80–2.57 (3H, m), 2.24 (6H, s), 3.02 (1H, t), 3.85 (1H, br)

## 工程3

(2R, 4S)-4-(ジメチルアミノ)-2-メチルピロリジン 二塩酸塩

参考例24(工程2)と同様の方法で、工程2で得られた(2R, 4S)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-4-(ジメチルアミノ)-2-メチルピロリジンを用いて製造した。ただし、反応は80℃で2時間行った。

褐色油状物

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.38(3H, d), 1.89(1H, m), 2.44–2.57(1H, m), 2.78(6H, s), 3.53–3.69(3H, m), 4.03(1H, m), 9.51(1H, br), 10.29(1H, br), 11.61(1H, br)

## 参考例30

(S)-3-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジン

## 工程1

(S)-1-ベンジル-3-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジン

(S)-1-ベンジル-3-(メチルアミノ)ピロリジン(J. Med. Chem., 1992, 35, 4205–4213) 0.67gをジクロロメタン5mlに溶解し、ジ-*t*-ブチルジカルボナートのジクロロメタン5ml溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物0.80gを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44(9H, s), 1.60–1.80(2H, m), 2.00–2.60(4H, m), 2.82(3H, s), 3.49(1H, d), 3.65(1H, d), 4.77(1H, br), 7.20–7.35(5H, m)

## 工程2

(S)-3-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジン

工程1で得られた(S)-1-ベンジル-3-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジン0.80gをエタノール18mlに溶解し、10%パラジウム炭素1.10gを加え、室温、常圧で終夜水素添加した。触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮して、目的化合物0.42gを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.46 (9H, s), 1.65–2.10 (3H, m), 2.78 (3H, s), 2.70–3.15 (4H, m), 4.60 (1H, br)

[0042] 参考例31

4-(ブロモメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

工程1

4-(ブロモメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸

4-メチル-3-トリフルオロメチル安息香酸60.0gに酢酸イソプロピル600mlを加え、室温攪拌下、臭素酸ナトリウム133.0gの水420ml溶液、亜硫酸水素ナトリウム91.7gの水180ml溶液を順次添加した。30℃から50℃まで10℃刻みで段階的に昇温し、反応液の色が消失するまで攪拌した。水層を分液で除き、有機層に臭素酸ナトリウム133.0gの水420ml溶液と亜硫酸水素ナトリウム91.7gの水180ml溶液を添加後、上記の通り60℃まで段階的に昇温した。分液後、有機層に再度臭素酸ナトリウム133.0gの水420ml溶液と亜硫酸水素ナトリウム91.7gの水180ml溶液を添加し、上記の通り段階昇温し最終的に還流する温度まで温度を上げた。反応終了後、分液し、有機層を5%チオ硫酸ナトリウム水溶液で2回、15%食塩水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物にn-ヘプタン120mlを添加して攪拌後、結晶を濾取して、目的化合物50.0gを無色結晶として得た。

融点140℃～143℃

工程2

4-(ブロモメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

工程1で得られた4-(ブロモメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸7.69gを無水ジクロロメタン154mlに懸濁し、氷冷攪拌下、塩化オキサリル6.59ml、無水N,N-ジメチルホルムアミド0.1mlを滴下した。氷冷下、さらに3時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。残留物に無水1,4-ジオキササン70mlを加え、次いで4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン(参考例18)7.00g、炭酸カリ

ウム4. 18gを順次添加して、室温で18時間攪拌した。反応液に水175mlを加え1時間激しく攪拌した後、沈澱物を濾取し、水、少量のアセトニトリル、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルにて順次洗浄して、目的化合物8. 10gを淡黄色結晶として得た。  
融点198～202℃(分解)

### 参考例32

4-(ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-[4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド

実施例47と同様の方法で、ピペラジンを用いて製造した。ただし、ピペラジンは原料に対し10当量用いた。

淡黄色結晶 融点208～213℃

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2. 20-2. 40(4H, m), 2. 23(3H, s), 2. 60-2. 80(4H, m), 3. 63(2H, s), 7. 23(1H, d), 7. 48(1H, dd), 7. 52(1H, d), 7. 94(1H, d), 8. 12(1H, d), 8. 22(1H, d), 8. 24(1H, s), 8. 58(1H, d), 9. 11(1H, s), 9. 30(1H, s), 9. 46(2H, s), 10. 41(1H, s)

### 参考例33

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-[4-メチル-3-(チオウレイド)フェニル]ベンズアミド

#### 工程1

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-(3-アミノ-4-メチルフェニル)ベンズアミド

2, 4-ジアミノトルエン1. 04g、4-(ジメチルアミノ)ピリジン104mgおよびN, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン4. 9mlをアセトニトリル40mlに溶解し、氷冷攪拌下、4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド二塩酸塩(参考例2)3. 70gを4回に分けて加えた。1時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、水で希釈した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残留

物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物2.56gを淡褐色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2.15(3H, s), 2.31(3H, s), 2.51(8H, br), 3.71(2H, br), 6.74(1H, dd), 7.02(1H, d), 7.28(1H, d), 7.68(1H, br), 7.90–8.00(2H, m), 8.10(1H, s),

#### 工程2

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-[3-(3-ベンゾイルチオウレイド)-4-メチルフェニル]ベンズアミド

チオシアン酸アンモニウム0.21gのアセトン1.5ml溶液に、室温攪拌下、塩化ベンゾイル0.35gのアセトン0.5ml溶液を滴下した。15分還流後、工程1で得られた4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-(3-アミノ-4-メチルフェニル)ベンズアミド1.00gのアセトン4ml溶液を滴下し、さらに15分加熱還流した。室温まで反応液を放冷後、水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物0.98gを無色結晶として得た。

融点127–129°C

#### 工程3

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-[4-メチル-3-(チオウレイド)フェニル]ベンズアミド

工程2で得られた4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-[3-(3-ベンゾイルチオウレイド)-4-メチルフェニル]ベンズアミド960mgのメタノール10ml溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液4mlを加えた。2時間加熱還流後、溶媒をほとんど減圧留去し、水で希釈した。1N塩酸6mlを加え酸性とした後、28%アンモニア水を加えてアルカリ性とした。析出した結晶を濾取し、目的化合物718mgを無色結晶として得た。

融点215–216°C(分解)

#### 参考例34

3-(ジメチルアミノ)アゼチジン 二塩酸塩

## 工程1

1-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-(ジメチルアミノ)アゼチジン

参考例25(工程1)と同様の方法で、1-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-アミノアゼチジンを用いて製造した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.43(9H, s), 2.16(6H, s), 2.98(1H, m), 3.77(2H, dd), 3.91(2H, t)

## 工程2

3-(ジメチルアミノ)アゼチジン 二塩酸塩

参考例25(工程2)と同様の方法で、工程1で得られた1-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-(ジメチルアミノ)アゼチジンを用いて製造した。

無色油状物

## 参考例35

(S)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン 二塩酸塩

## 工程1

(R)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン

参考例25(工程1)と同様の方法で、(R)-3-(アミノメチル)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)ピロリジンを用いて製造した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$ : 1.40-1.70(1H, m), 1.46(9H, s), 1.85-2.10(1H, m), 2.10-2.50(1H, m), 2.23(6H, s), 2.25(2H, d), 2.97(1H, dd), 3.10-3.60(3H, m)

## 工程2

(S)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン 二塩酸塩

参考例25(工程2)と同様の方法で、工程1で得られた(R)-1-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジンを用いて製造した。

無色油状物

## 参考例36

(R)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン 二塩酸塩

## 工程1

(S)-1-(t-ブトキシカルボニル)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン

参考例25(工程1)と同様の方法で、(S)-3-(アミノメチル)-1-(t-ブトキシカルボニル)ピロリジンを用いて製造した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.40–1.70 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.85–2.10 (1H, m), 2.10–2.50 (1H, m), 2.23 (6H, s), 2.25 (2H, d), 2.96 (1H, dd), 3.10–3.60 (3H, m)

## 工程2

(R)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン 二塩酸塩

参考例25(工程2)と同様の方法で、工程1で得られた(S)-1-(t-ブトキシカルボニル)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジンを用いて製造した。

微黄色油状物

## 参考例37

(3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン 二塩酸塩

(3R, 4R)-1-(t-ブトキシカルボニル)-3-ヒドロキシ-4-(メチルアミノ)ピロリジン (Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 2989–2997)を用いて、参考例28(工程1–工程3)の方法に準じて製造した。

無色油状物

[0043] 以下の参考例38–81の構造式、物性値については、表1に示す。

## 参考例38

3-ブromo-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

## 参考例39

3-ヨード-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

## 参考例40

3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

## 参考例41

3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

## 参考例42

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

## 参考例43

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

## 参考例44

3-ブromo-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(2-ピラジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

## 参考例45

3-ブromo-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{3-[4-(6-クロロピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド

## 参考例46

3-ブromo-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{3-[4-(5-ブromoピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド

## 参考例4

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-ブromoピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド

## 参考例48

3-ブromo-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{3-[4-(1, 2-ジヒドロピリダジン-4-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド

## 参考例49

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピ  
リダジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例50

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピ  
リミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例51

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピ  
リジニル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例52

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピ  
リミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例53

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[2-(3-ピ  
リジニル)ピリジン-6-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例54

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[3-(3-ピ  
リジニル)ピリジン-5-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例55

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[3-(3-ピ  
リジニル)フェニルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例56

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[2-(3-ピ  
リジニル)ピラジン-6-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例57

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[5-(3-ピ  
リジニル)-1, 2, 4-トリアジン-3-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例58

3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピ

リジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例59

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-ニトロ-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例60

3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例61

3, 5-ジブromo-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例62

3, 5-ジメトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例63

3-(N, N-ジメチルカルバモイル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例64

3-bromo-4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例65

3-bromo-4-[4-(n-プロピル)ピペラジン-1-イルメチル]-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例66

3-bromo-4-(N, N-ジメチルアミノメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例67

3-bromo-4-(N, N-ジエチルアミノメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

## 参考例68

3-ブロモ-4-(1-ピロリジニルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

## 参考例69

3-ブロモ-4-(ピペリジノメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

## 参考例70

3-ブロモ-4-(モルホリノメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

## 参考例71

3-ブロモ-4-(シス-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

## 参考例72

3-ブロモ-4-(4-メチル-ヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

## 参考例73

3-ブロモ-4-(1-ピペラジニルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

## 参考例74

4-[4-(*tert*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

## 参考例75

4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

## 参考例76

3-メトキシカルボニル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

## 参考例77

3-シアノ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

## 参考例78

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

## 参考例79

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

## 参考例80

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド 塩酸塩

## 参考例81

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド メタンスルホン酸塩

[表1]

表 1

参考例	構造式	融点 分子式 元素分析値 理論値 (%) 実測値 (%)
38		202-203°C $C_{29}H_{30}BrN_7O \cdot 0.9H_2O$ C: 59.17, H: 5.44, N: 16.65 C: 59.16, H: 5.21, N: 16.64
39		199-200°C $C_{29}H_{30}IN_7O$ C: 56.23, H: 4.88, N: 15.83 C: 56.13, H: 4.94, N: 15.80
40		193-194°C $C_{29}H_{30}ClN_7O \cdot 0.6H_2O$ C: 64.64, H: 5.84, N: 18.20 C: 64.62, H: 5.60, N: 18.23
41		197-199°C $C_{29}H_{30}FN_7O \cdot 0.3H_2O$ C: 67.37, H: 5.97, N: 18.96 C: 67.36, H: 5.96, N: 18.93
42		182-183°C $C_{30}H_{30}F_3N_7O \cdot 0.3H_2O$ C: 63.55, H: 5.44, N: 17.29 C: 63.43, H: 5.37, N: 17.29

表 1 の続き

43		231–233°C C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O·0.2H <sub>2</sub> O C: 61.52, H: 5.23, N: 19.79 C: 61.37, H: 5.24, N: 19.81
44		213–214°C C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> BrN <sub>8</sub> O C: 58.64, H: 5.10, N: 19.54 C: 58.41, H: 5.11, N: 19.24
45		219–220°C C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> BrClN <sub>7</sub> O C: 57.39, H: 4.82, N: 16.15 C: 57.07, H: 4.75, N: 16.09
46		194–195°C C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>7</sub> O·0.3H <sub>2</sub> O C: 53.03, H: 4.54, N: 14.93 C: 53.07, H: 4.53, N: 14.70
47		171–173°C C <sub>30</sub> H <sub>29</sub> BrF <sub>3</sub> N <sub>7</sub> O·0.7H <sub>2</sub> O C: 55.17, H: 4.69, N: 15.01 C: 55.16, H: 4.57, N: 14.94
48		amorphous C <sub>28</sub> H <sub>31</sub> BrN <sub>8</sub> O·0.81PE C: 59.94, H: 6.47, N: 17.05 C: 59.94, H: 6.30, N: 16.80

表 1 の続き

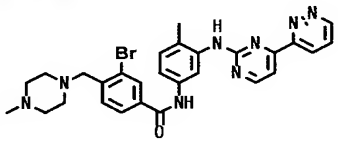
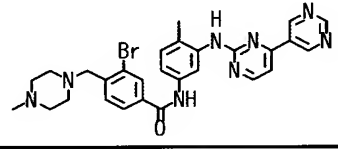
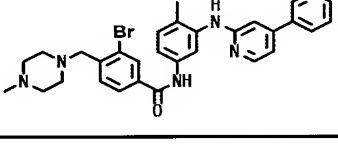
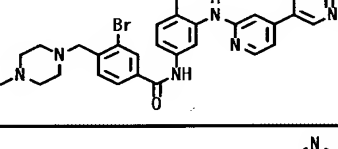
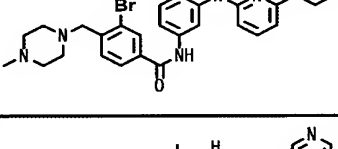
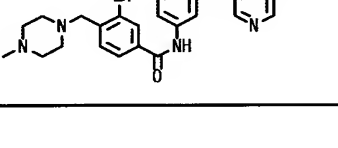
49		185–187°C C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> BrN <sub>8</sub> O·0.1H <sub>2</sub> O C: 58.28, H: 5.13, N: 19.42 C: 58.24, H: 5.00, N: 19.48
50		238–240°C C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> BrN <sub>8</sub> O·0.1H <sub>2</sub> O C: 58.46, H: 5.12, N: 19.48 C: 58.21, H: 5.02, N: 19.30
51		244–245°C (dec.) C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> BrN <sub>6</sub> O·0.6H <sub>2</sub> O C: 61.88, H: 5.57, N: 14.43 C: 61.71, H: 5.49, N: 14.13
52		244–246°C (dec.) C <sub>29</sub> H <sub>30</sub> BrN <sub>7</sub> O·0.2AcOEt·0.2H <sub>2</sub> O C: 60.28, H: 5.43, N: 16.51 C: 60.12, H: 5.40, N: 16.28
53		amorphous C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> BrN <sub>6</sub> O C: 63.05, H: 5.47, N: 14.70 (含数せず)
54		139–141°C C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> BrN <sub>6</sub> O·1.2H <sub>2</sub> O C: 60.75, H: 5.68, N: 14.17 C: 60.96, H: 5.62, N: 13.98

表 1 の続き

表 I の続		
55		174–175°C $C_{30}H_{32}BrN_6O$ C: 65.26, H: 5.65, N: 12.28 C: 65.12, H: 5.73, N: 12.19
56		192–193°C $C_{29}H_{30}BrN_7O \cdot 0.25H_2O$ C: 60.37, H: 5.33, N: 16.99 C: 60.58, H: 5.35, N: 16.76
57		186–189°C $C_{28}H_{29}BrN_6O + 0.1C_3H_8O + 1.2H_2O$ C: 56.55, H: 5.40, N: 18.64 C: 56.58, H: 5.40, N: 18.27
58		192–193°C $C_{30}H_{33}N_7O$ C: 70.98, H: 6.55, N: 19.31 C: 70.79, H: 6.67, N: 19.39
59		184–186°C $C_{29}H_{30}N_6O_3 \cdot 0.7H_2O$ C: 63.19, H: 5.74, N: 20.33 C: 63.38, H: 5.57, N: 20.00
60		171–172°C $C_{30}H_{33}N_7O_2 \cdot 0.6H_2O$ C: 67.42, H: 6.45, N: 18.35 C: 67.23, H: 6.36, N: 18.19

表 1 の続き

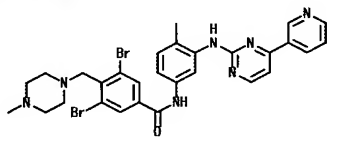
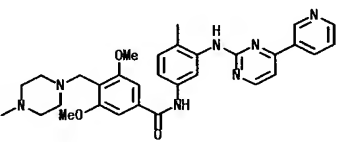
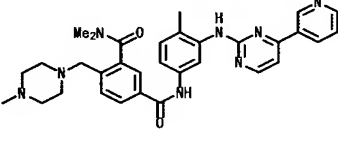
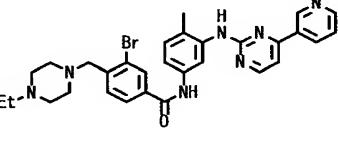
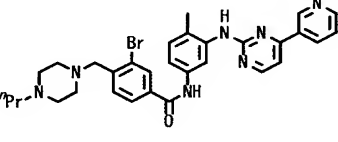
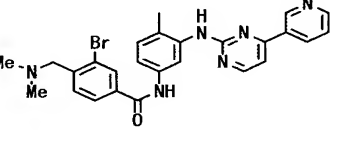
61		227–229°C C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> BrN <sub>7</sub> O·0.35AcOEt·0.1H <sub>2</sub> O C: 53.38, H: 4.72, N: 14.33 C: 53.02, H: 4.74, N: 14.09
62		201–214°C (dec.) C <sub>31</sub> H <sub>35</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> ·0.5H <sub>2</sub> O C: 66.17, H: 6.45, N: 17.43 C: 65.91, H: 6.42, N: 17.42
63		210–214°C (dec.) C <sub>32</sub> H <sub>36</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> ·0.6H <sub>2</sub> O C: 66.79, H: 6.52, N: 19.47 C: 66.41, H: 6.17, N: 19.36
64		202–203°C C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> BrN <sub>7</sub> O·0.25H <sub>2</sub> O C: 60.97, H: 5.54, N: 16.59 C: 60.96, H: 5.54, N: 16.32
65		204–205°C C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> BrN <sub>7</sub> O·0.4H <sub>2</sub> O C: 61.26, H: 5.77, N: 16.13 C: 61.48, H: 5.66, N: 15.79
66		154–155°C C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> BrN <sub>6</sub> O C: 60.35, H: 4.87, N: 16.24 C: 60.20, H: 4.97, N: 16.13

表 1 の続き

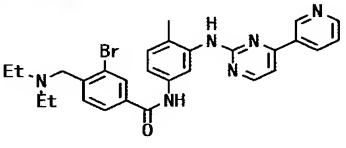
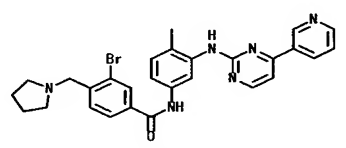
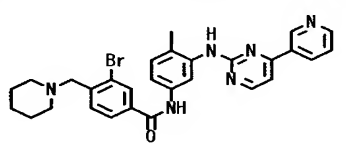
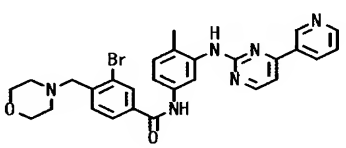
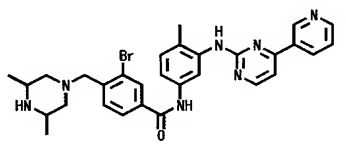
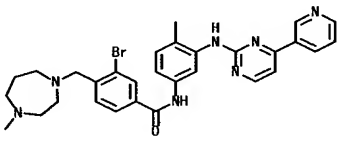
67		172–173°C C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> BrN <sub>6</sub> O C: 61.65, H: 5.36, N: 15.41 C: 61.35, H: 5.36, N: 15.35
68		195–196°C C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> BrN <sub>6</sub> O C: 61.88, H: 5.01, N: 15.46 C: 61.68, H: 5.12, N: 15.11
69		158–159°C C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> BrN <sub>6</sub> O C: 62.48, H: 5.24, N: 15.07 C: 62.23, H: 5.25, N: 14.83
70		179–180°C C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> BrN <sub>6</sub> O <sub>2</sub> C: 60.11, H: 4.86, N: 15.02 C: 59.94, H: 4.93, N: 14.96
71		204–205°C C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> BrN <sub>7</sub> O C: 61.43, H: 5.50, N: 16.72 C: 61.19, H: 5.48, N: 16.49
72		156–157°C C <sub>30</sub> H <sub>32</sub> BrN <sub>7</sub> O·0.25H <sub>2</sub> O C: 61.43, H: 5.50, N: 16.72 C: 61.13, H: 5.43, N: 16.39

表 1 の続き

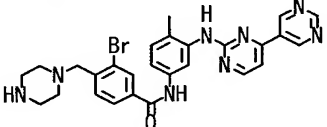
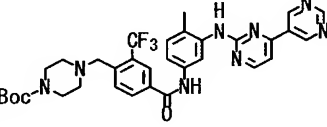
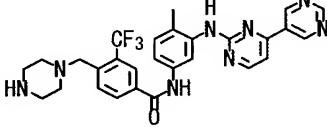
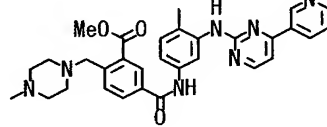
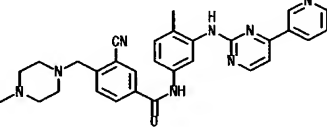
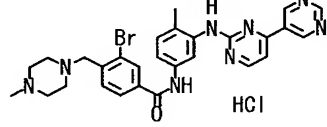
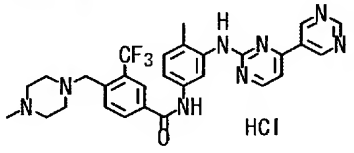
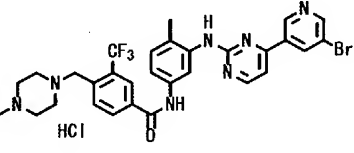
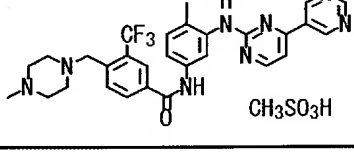
73		225–228°C C <sub>27</sub> H <sub>27</sub> BrN <sub>8</sub> O · 0.3H <sub>2</sub> O C: 57.41, H: 4.92, N: 19.84 C: 57.48, H: 5.07, N: 18.94
74		188–191°C C <sub>33</sub> H <sub>35</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>3</sub> NMR
75		208–211°C C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O C: 61.31, H: 4.96, N: 20.43 C: 61.03, H: 5.01, N: 20.33
76		159–161°C C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> N <sub>7</sub> O <sub>3</sub> · 0.2H <sub>2</sub> O C: 67.06, H: 6.06, N: 17.66 C: 66.77, H: 6.03, N: 17.68
77		191–193°C (dec.) C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> N <sub>8</sub> O · 0.5H <sub>2</sub> O C: 68.29, H: 5.92, N: 21.24 C: 68.05, H: 5.99, N: 21.12
78		184–186°C C <sub>28</sub> H <sub>29</sub> BrN <sub>8</sub> O · HCl · 2H <sub>2</sub> O C: 52.06, H: 5.31, N: 17.35 C: 51.72, H: 5.17, N: 17.21

表 1 の続き

79	 HCl	244–246°C (dec.) $C_{29}H_{29}F_3N_8O \cdot HCl \cdot 0.8H_2O$ C: 56.78, H: 5.19, N: 18.27 C: 56.80, H: 4.96, N: 18.49
80	 HCl	184–187°C $C_{30}H_{29}BrF_3N_7O \cdot HCl \cdot H_2O$ C: 51.85, H: 4.64, N: 14.11 C: 51.78, H: 4.74, N: 13.92
81	 CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	171–173°C $C_{29}H_{29}F_3N_8O \cdot CH_3SO_3H \cdot H_2O$ C: 53.25, H: 5.21, N: 16.56 C: 53.04, H: 5.39, N: 16.74

参考例38～81の化合物は、上記の製法1に準じて製造した。

#### 参考例82

#### 4-(ブロモメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例31と同様の方法で、4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン(特許文献1)を用いて製造する。

#### [0044] 実施例1

#### 3-ジフルオロメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン(参考例18) 1.98gを無水ピリジン35mlに溶解し、3-ジフルオロメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 塩酸塩(参考例9) 2.90gを添加して、室温で2時間攪拌した。反応液に氷水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。粗結晶をクロロホルム-ジエチルエーテル(1:1)で洗浄し、目的化合物2.66gを淡褐色結晶として得た。

融点206～207℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.00–2.65 (8H, br), 2.14 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.66 (2H, s), 7.22 (1H, d), 7.42 (1H, t), 7.46 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.60 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.12 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.57 (1H, d), 9.11 (1H, s), 9.29 (1H, s), 9.46 (2H, s), 10.36 (1H, s)

## 実施例2

3-ジフルオロメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

3-ジフルオロメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例1) 2.66gをエタノール26mlに懸濁させ、1N塩酸4.88mlを添加後、70℃の温浴中で加熱攪拌して溶解した。溶媒を減圧留去後、粗結晶をエタノールで洗浄し、目的化合物を2.80g得た。

黄土色結晶 融点264℃(分解)

元素分析値 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_8\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.6\text{EtOH}$ として)

計算値(%) C:59.59 H: 5.73 N:18.41

実測値(%) C:59.59 H: 5.71 N:18.53

## 実施例3

3-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例1と同様の方法で、3-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 塩酸塩(参考例1)を用いて製造した。ただし、反応は室温で2日間行い、粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

黄色結晶 融点131～134℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.22 (3H, t), 2.14 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.38 (8H, br), 2.75 (2H, q), 3.50 (2H, s), 7.21 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.48

(1H, d), 7.51(1H, d), 7.61(1H, d), 7.75(1H, s), 8.12(1H, s), 8.57(1H, d), 9.09(1H, s), 9.30(1H, s), 9.46(2H, s), 10.15(1H, s)

#### 実施例4

3-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、3-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例3)を用いて製造した。ただし、得られた粗結晶は酢酸エチルで洗浄した。  
黄色結晶 融点253〜255℃(分解)

元素分析値 (C<sub>30</sub>H<sub>34</sub>N<sub>8</sub>O・HCl・2.1H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) C:60.36 H: 6.62 N:18.77

実測値(%) C:60.10 H: 6.31 N:18.75

#### 実施例5

4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例1と同様の方法で、4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 塩酸塩(参考例7)の無水テトラヒドロフラン懸濁液を用いて製造した。ただし、反応は室温で21時間行った。

黄色結晶 融点234〜239℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.18(3H, s), 2.24(8H, s), 2.40(3H, s), 6.45(1H, s), 7.24(1H, d), 7.26-7.54(3H, m), 8.14(1H, d), 8.20(1H, d), 8.27(1H, s), 8.58(1H, d), 9.12(1H, s), 9.30(1H, s), 9.46(2H, s), 10.42(1H, s)

#### [0045] 実施例6

4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-(1-メチルピペリジン-4-イルデンメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例5)を用いて製造した。ただし、得られた粗結晶はエタノール、ジエチルエーテルで順次洗浄した。

淡黄色結晶 融点202～206℃(分解)

元素分析値 ( $C_{30}H_{28}F_3N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$ として)

計算値(%) C:58.68 H: 5.09 N:15.97

実測値(%) C:58.42 H: 4.92 N:16.10

#### 実施例7

4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例1と同様の方法で、4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 塩酸塩(参考例8)の無水テトラヒドロフラン懸濁液を用いて製造した。ただし、反応は室温で21時間行い、得られた粗結晶は酢酸エチルで洗浄した。

淡黄色結晶 融点230～233℃(分解)

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.29(2H, t), 1.51(3H, d), 1.75(2H, t), 2.11(3H, s), 2.24(3H, s), 2.74(4H, d), 7.24(1H, d), 7.47(1H, dd), 7.52(1H, d), 7.64(1H, d), 8.13(1H, d), 8.17(1H, d), 8.24(1H, s), 8.58(1H, d), 9.11(1H, s), 9.30(1H, s), 9.46(2H, s), 10.40(1H, s)

#### 実施例8

4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例7)を用いて製造した。ただし、得られた粗結晶はエタノール、

ジエチルエーテルで順次洗浄した。

淡黄色結晶 融点227～231℃(分解)

元素分析値 ( $C_{30}H_{30}F_3N_7O \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値(%) C:59.35 H: 5.31 N:16.15

実測値(%) C:59.02 H: 5.20 N:16.08

#### 実施例9

4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例1と同様の方法で、4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 塩酸塩(参考例11)を用いて製造した。ただし、反応は室温で終夜行い、粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

淡黄色結晶 融点187～191℃

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.63-1.82(2H, m), 1.83-2.03(2H, m), 2.12-2.40(2H, m), 2.18(3H, s), 2.23(3H, s), 2.40-2.60(2H, m), 4.77(1H, qn), 7.22(1H, d), 7.43(1H, s), 7.48(1H, s), 7.51(1H, d), 8.11(1H, d), 8.22(1H, d), 8.24(1H, s), 8.58(1H, d), 9.08(1H, s), 9.30(1H, s), 9.46(2H, s), 10.26(1H, s)

#### 実施例10

4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例9)を用いて製造した。ただし、得られたアモルファスはエタノール-ジイソプロピルエーテルを加えて結晶化した。

黄色結晶 融点275℃以上

元素分析値 ( $C_{29}H_{28}F_3N_7O_2 \cdot HCl \cdot 0.3H_2O$ として)

計算値(%) C:57.53 H: 4.93 N:16.19

実測値(%) C:57.34 H: 4.99 N:16.05

[0046] 実施例11

3, 5-ジクロロ-4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-N-[4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例1と同様の方法で、3, 5-ジクロロ-4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]ベンゾイルクロリド 塩酸塩(参考例6)を用いて製造した。ただし、反応は室温で66時間行い、粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた粗結晶を酢酸エチルで洗浄した。

黄色結晶 融点215〜223℃(分解)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.60(1H, m), 1.80(1H, m), 1.99(6H, s), 2.24(3H, s), 2.41-2.78(5H, m), 3.84(2H, s), 7.23(1H, d), 7.45(1H, dd), 7.49(1H, d), 8.01(2H, s), 8.13(1H, d), 8.58(1H, d), 9.10(1H, s), 9.31(1H, s), 9.46(2H, s), 10.38(1H, s)

実施例12

(-)-3, 5-ジクロロ-4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-N-[4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド  
塩酸塩

実施例2と同様の方法で、3, 5-ジクロロ-4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-N-[4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例11)を用いて製造した。ただし、得られたアモルファスは酢酸エチル-エタノールを加えて結晶化した。

黄土色結晶 融点161〜170℃(分解)

$[\alpha]_D^{20}$ : -10.03° (c=0.538, メタノール)

元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>·HCl·0.06CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>·1.7H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) C:54.04 H: 5.09 N:17.24

実測値(%) C:54.41 H: 5.56 N:16.94

## 実施例13

3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド

実施例1と同様の方法で、3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン(参考例19)、及び3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩(参考例3)を用いて製造した。ただし、反応は室温で17時間行い、粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

淡黄色結晶 融点168〜171℃

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.15 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.37 (3H, br), 3.50 (2H, s), 3.86 (3H, s), 7.21 (1H, d), 7.41-7.57 (5H, m), 8.15 (1H, d), 8.55 (1H, d), 8.74 (1H, t), 8.83 (1H, d), 9.05 (1H, s), 9.28 (1H, d), 10.15 (1H, s)

## 実施例14

3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド(実施例13)を用いて製造した。ただし、得られたアモルファスは酢酸エチルを加えて結晶化した。

淡黄色結晶 融点168〜169℃(分解)

元素分析値 ( $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{BrN}_7\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) C:55.42 H: 5.46 N:14.50

実測値(%) C:55.42 H: 5.45 N:14.11

## 実施例15

4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3

4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例1と同様の方法で、4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩(参考例5)を用いて製造した。ただし、反応は室温で20時間行い、粗生成物はメタノールで熱洗浄し、次いでジエチルエーテルで洗浄した。

淡黄色結晶 融点240～244℃(分解)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, t), 2.23 (3H, s), 2.31 (2H, q), 2.41 (8H, br), 3.67 (2H, s), 7.23 (1H, d), 7.46 (1H, dd), 7.51 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.22 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.57 (1H, d), 9.10 (1H, s), 9.29 (1H, s), 9.45 (2H, s), 10.41 (1H, s)

[0047] 実施例16

4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-[4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-[4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例15)を用いて製造した。

微黄色結晶 融点256～259℃(分解)

元素分析値 ( $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$ として)

計算値(%) C:58.77 H: 5.26 N:18.28

実測値(%) C:59.47 H: 5.32 N:18.19

実施例17

4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-[3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド

実施例1と同様の方法で、3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン(参考例19)、及び4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩(参考例5)を用いて製造した。ただし、反応は室温で24時間行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得ら

れたアモルファスは、クロロホルム-ジエチルエーテル(1:1)を加えて結晶化した。

微黄色結晶 融点178～179℃

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, t), 2.24 (3H, s), 2.31 (2H, q), 2.41 (8H, br), 3.67 (2H, s), 7.22 (1H, d), 7.44 (1H, dd), 7.52 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.20 (1H, t), 8.25 (2H, s), 8.56 (1H, d), 8.73 (1H, t), 8.82 (1H, d), 9.05 (1H, s), 9.27 (1H, d), 10.41 (1H, s)

#### 実施例18

4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-  
ブromoピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド  
塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-ブromoピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド(実施例17)を用いて製造した。ただし、得られたアモルファスはエタノールで結晶化した。

微黄色結晶 融点166～172℃(分解)

元素分析値 ( $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) C:53.19 H: 4.75 N:14.01

実測値(%) C:52.89 H: 4.79 N:14.05

#### 実施例19

3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリ  
ミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例1と同様の方法で、3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩(参考例4)を用いて製造した。ただし、反応は室温で18時間行った。

微黄色結晶 融点210～227℃(分解)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.15 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.39 (8H, br), 3.6

1 (2H, s), 7. 22 (1H, d), 7. 46 (1H, dd), 7. 51 (1H, d), 7. 62 (1H, d), 7. 90 (1H, dd), 8. 00 (1H, d), 8. 12 (1H, d), 8. 57 (1H, d), 9. 10 (1H, s), 9. 30 (1H, s), 9. 45 (2H, s), 10. 29 (1H, s)

#### 実施例20

3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド (実施例19)を用いて製造した。ただし、得られたアモルファスはエタノールで結晶化した。

微黄色結晶 融点197～200℃

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>8</sub>O・HClとして)

計算値(%) C:59. 47 H: 5. 35 N:19. 81

実測値(%) C:59. 73 H: 5. 38 N:19. 90

#### [0048] 実施例21

3-フルオロメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例1と同様の方法で、3-フルオロメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)ベンゾイルクロリド 塩酸塩(参考例10)を用いて製造した。ただし、反応は室温で3日間行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られたアモルファスは、酢酸エチルで結晶化した。

淡黄色結晶 融点162～164℃

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1. 14-1. 37 (1H, m), 1. 38-1. 57 (2H, m), 1. 75 (2H, t), 2. 11 (3H, s), 2. 23 (3H, s), 2. 60-2. 78 (4H, m), 3. 23-3. 56 (2H, m), 5. 43 (1H, s), 5. 67 (1H, s), 7. 22 (1H, d), 7. 38 (1H, d), 7. 45-7. 53 (2H, m), 7. 91 (1H, d), 7. 98 (1H, s), 8. 11 (1H, s), 8. 57 (1H, d), 9. 10 (1H, s), 9. 30 (1H, s), 9. 46 (2H, s), 10. 23 (1H, s)

## 実施例22

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例1と同様の方法で、4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン(参考例22)、及び4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩(参考例2)を用いて製造した。ただし、得られた粗結晶は酢酸エチルで洗浄した。

淡黄色結晶 融点277°C(分解)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.16(3H, s), 2.24(3H, s), 2.40(8H, br), 3.67(2H, s), 7.10-7.23(3H, m), 7.42(1H, dd), 7.91(1H, d), 8.06(1H, d), 8.17-8.25(3H, m), 8.40(1H, s), 9.17(2H, s), 9.27(1H, s), 10.38(1H, s)

## 実施例23

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例22)を用いて製造した。

無色結晶 融点203-206°C(分解)

元素分析値 ( $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_7 \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) C:59.71 H: 5.28 N:16.25

実測値(%) C:59.52 H: 5.34 N:16.37

## 実施例24

4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例1と同様の方法で、4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン(参考例22)、及び4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩(参考例5)を用いて製造した。ただし、得られた粗結晶は酢酸エチルで洗浄した。

淡黄色結晶 融点256〜258℃(分解)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.98 (3H, t), 2.24 (3H, s), 2.31 (2H, q), 2.41 (8H, br), 3.67 (2H, s), 7.13-7.23 (3H, m), 7.42 (1H, d), 7.92 (1H, d), 8.05 (1H, d), 8.20-8.24 (3H, m), 8.41 (1H, s), 9.17 (2H, s), 9.27 (1H, s), 10.39 (1H, s)

#### 実施例25

4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例24)を用いて製造した。

無色結晶 融点254〜256℃(分解)

元素分析値 ( $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) C:59.77 H: 5.53 N:15.74

実測値(%) C:59.63 H: 5.34 N:15.63

#### [0049] 実施例26

4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン(参考例23) 200mgをアセトニトリル4mlに懸濁させ、4-(ジメチルアミノ)ピリジン78.8mg、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン484  $\mu\text{l}$ を順次添加し、氷冷攪拌下、4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩(参考例5) 383mgを加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで3回抽出

、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、目的化合物93mgを微黄色結晶として得た。

融点227～229℃(分解)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.98(3H, t), 2.23(3H, s), 2.32(2H, q), 2.41(8H, br), 3.67(2H, s), 7.08(1H, dd), 7.12(1H, s), 7.20(1H, d), 7.42(1H, dd), 7.53(1H, dd), 7.92(1H, d), 8.06(1H, d), 8.08–8.25(4H, m), 8.32(1H, s), 8.65(1H, dd), 8.92(1H, d), 10.38(1H, s)

#### 実施例27

4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例26)を用いて製造した。

無色結晶 融点230～235℃(分解)

元素分析値 ( $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$ として)

計算値(%) C:62.89 H: 5.61 N:13.75

実測値(%) C:63.30 H: 5.70 N:13.65

#### 実施例28

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例26と同様の方法で、4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩(参考例2)を用いて製造した。ただし、抽出はクロロホルムで5回行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた粗結晶は酢酸エチルで洗浄した。

微黄色結晶 融点241～242℃(分解)

元素分析値 ( $C_{31}H_{31}F_3N_3O \cdot 0.4H_2O$ として)

計算値(%) C:65.57 H: 5.64 N:14.80

実測値(%) C:65.31 H: 5.70 N:14.90

#### 実施例29

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド メタンスルホン酸塩

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例28) 1.21 gをメタノール20mlに懸濁させ、メタンスルホン酸140  $\mu$ lを添加後、加熱還流した。不溶物を熱時濾過により濾去し、濾液の溶媒を減圧留去した。残留物にイソプロパノールを加えて結晶化、濾取して目的化合物1.33gを微黄色結晶として得た。

融点189～191℃

元素分析値 ( $C_{31}H_{31}F_3N_3O \cdot CH_3SO_3H \cdot 0.3H_2O$ として)

計算値(%) C:58.05 H: 5.42 N:12.69

実測値(%) C:58.05 H: 5.30 N:12.71

#### 実施例30

4-(1-メチルピペラジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[6-(3-ピリジル)ピリミジン-4-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例1と同様の方法で、4-メチル-3-[6-(3-ピリジル)ピリミジン-4-イルアミノ]アニリン(参考例20)、及び4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩(参考例2)を用いて製造した。ただし、反応は室温で92時間行い、得られた粗結晶は酢酸エチルで洗浄した。

無色結晶 融点253～254℃(分解)

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.16(3H, s), 2.23(3H, s), 2.38(8H, br), 3.68(2H, s), 7.21(1H, d), 7.28(1H, d), 7.54(2H, m), 7.92(1H, d), 7.94(1H, d), 8.23(1H, d), 8.25(1H, s), 8.37(1H, ddd), 8.64(1H, d), 8

. 69 (1H, dd), 9. 20 (2H, t), 10. 45 (1H, s)

[0050] 実施例31

4-(1-メチルピペラジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[6-(3-ピリジル)ピリミジン-4-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-(1-メチルピペラジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[6-(3-ピリジル)ピリミジン-4-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例30)を用いて製造した。ただし、得られた粗結晶はエタノール、ジエチルエーテルで順次洗浄した。

淡黄色結晶 融点190～194℃(分解)

元素分析値 ( $C_{30}H_{30}F_3N_7O \cdot HCl \cdot 2.5H_2O$ として)

計算値(%) C:56.03 H: 5.64 N:15.25

実測値(%) C:55.67 H: 5.76 N:15.11

実施例32

4-(1-メチルピペラジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[6-(5-ピリジニル)ピリミジン-4-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例1と同様の方法で、4-メチル-3-[6-(5-ピリジニル)ピリミジン-4-イルアミノ]アニリン(参考例21)、及び4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩(参考例2)を用いて製造した。ただし、反応は室温で17時間行い、得られた粗結晶は酢酸エチルで洗浄した。

淡黄色結晶 融点257～267℃(分解)

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.16(3H, s), 2.23(3H, s), 2.40(8H, br), 3.68(2H, s), 7.26-7.31(2H, m), 7.55(1H, dd), 7.92(1H, d), 7.93(1H, d), 8.22(1H, d), 8.24(1H, s), 8.67(1H, d), 9.31(1H, s), 9.34(1H, s), 9.37(2H, s), 10.46(1H, s)

実施例33

4-(1-メチルピペラジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-

[6-(5-ピリミジニル)ピリミジン-4-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-(1-メチルピペラジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[6-(5-ピリミジニル)ピリミジン-4-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例32)を用いて製造した。ただし、得られた粗結晶はエタノール、ジエチルエーテルで順次洗浄した。

淡黄色結晶 融点203〜207℃(分解)

元素分析値 ( $C_{29}H_{29}F_3N_8O \cdot HCl \cdot 4H_2O$ として)

計算値(%) C:51.90 H: 5.71 N:16.70

実測値(%) C:52.50 H: 5.68 N:16.24

実施例34

4-[4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

アルゴン雰囲気下、4-[4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸(参考例14) 1.71gを無水N, N-ジメチルホルムアミド14 mlに溶解し、ヨウ化 2-クロロ-1-メチルピリジニウム1.56gを添加し、室温で10分攪拌した。4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン(参考例18) 1.50g、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン1.13mlを順次添加後、室温で1時間攪拌した。反応液に水300mlを加え、酢酸エチルで抽出し、水層に飽和炭酸水素ナトリウム200mlを加え酢酸エチルでさらに抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、粗結晶をジエチルエーテル-酢酸エチルで洗浄して、目的化合物1.68gを微黄色結晶として得た。

融点207〜209℃(分解)

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.23(3H, s), 2.25-2.62(9H, m), 2.68(1H, t), 3.67(2H, s), 4.40(1H, t), 4.64(1H, t), 7.23(1H, d), 7.46(1H, dd), 7.52(1H, d), 7.92(1H, s), 8.12(1H, d), 8.22(1H, d), 8.24(1H, s), 8.57(1H, d), 9.11(1H, s), 9.29(1H, s), 9.45(2H, s), 10.42(1H, s)

## 実施例35

4-[4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド  
塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-[4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例34)を用いて製造した。ただし、得られた粗結晶はエタノールで洗浄した。

淡黄色結晶 融点213〜233℃(分解)

元素分析値 ( $C_{30}H_{30}F_4N_8O \cdot HCl \cdot 0.2H_2O$ として)

計算値(%) C:56.77 H: 4.99 N:17.66

実測値(%) C:56.62 H: 4.99 N:17.77

## [0051] 実施例36

4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド  
 工程1

4-{4-[2-(*t*-ブチルジメチルシラノキシ)エチル]ピペラジン-1-イルメチル}-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例34と同様の方法で、4-{4-[2-(*t*-ブチルジメチルシラノキシ)エチル]ピペラジン-1-イルメチル}-3-トリフルオロメチル安息香酸(参考例15)を用いて製造した。ただし、カラムクロマトグラフィー精製により得られたアモルファスは、ジエチルエーテル-酢酸エチルで結晶化した。

淡黄色結晶 融点193〜198℃(分解)

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.09(6H, s), 0.88(9H, s), 2.24(3H, s), 2.30-3.65(10H, m), 3.79(2H, s), 3.91(2H, s), 7.25(1H, d), 7.47(1H, d), 7.53(1H, d), 7.92(1H, d), 8.14(1H, d), 8.27(1H, d), 8.29(1H,

s), 8. 59(1H, s), 9. 12(1H, s), 9. 30(1H, s), 9. 47(2H, s), 10. 44(1H, s)

## 工程2

4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

工程1で得られた4-{4-[2-(*t*-ブチルジメチルシラノキシ)エチル]ピペラジン-1-イルメチル}-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド2. 03gを無水テトラヒドロフラン25mlに溶解し、氷水冷下撹拌した。ふっ化テトラブチルアンモニウム(1Mテトラヒドロフラン溶液)5. 74mlを添加し、5分撹拌後、室温で22時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加えて希釈し、水で洗浄した。洗浄した水層は、酢酸エチルで4回抽出し、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物890mgを淡黄色結晶として得た。

融点188〜192℃

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2. 23(3H, s), 2. 38(2H, t), 2. 43(8H, br), 3. 48(2H, q), 3. 66(2H, s), 4. 40(1H, t), 7. 23(1H, d), 7. 46(1H, dd), 7. 52(1H, d), 7. 92(1H, d), 8. 12(1H, d), 8. 22(1H, d), 8. 24(1H, d), 8. 57(1H, d), 9. 11(1H, s), 9. 29(1H, s), 9. 45(2H, s), 10. 42(1H, s)

## 実施例37

4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド  
塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例36)を用いて製造した。

微黄色結晶 融点248〜255℃(分解)

元素分析値 ( $C_{30}H_{31}F_3N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.2H_2O$ として)

計算値(%) C:56.95 H: 5.16 N:17.71

実測値(%) C:56.80 H: 5.06 N:17.71

### 実施例38

(+)-4-[ (R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

#### 工程1

4-[ (R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例34と同様の方法で、4-[ (R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸(参考例12)を用いて製造した。ただし、反応後処理は、反応液に水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌後、析出晶を濾取し、水で洗浄した。

#### 黄色結晶

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.50-2.06(2H, m), 2.10(6H, s), 2.24(3H, s), 2.41-2.85(5H, m), 3.79(2H, d), 7.24(1H, d), 7.48(1H, dd), 7.52(1H, d), 7.90(1H, d), 8.14(1H, s), 8.23(1H, d), 8.25(1H, s), 8.58(1H, d), 9.11(1H, s), 9.30(1H, s), 9.46(2H, s), 10.43(1H, s)

#### 工程2

(+)-4-[ (R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、工程1で得られた4-[ (R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミドを用いて製造した。ただし、得られた粗結晶はジイソプロピルエーテル、ジエチルエーテルで順次洗浄した。

淡黄色結晶 融点178℃(分解)

$[\alpha]_D^{20}$ : +9.75° (c=1.025, メタノール)

元素分析値 (C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O·HCl·1.5H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) C:56.29 H: 5.51 N:17.51

実測値(%) C:56.11 H: 5.43 N:17.60

### 実施例39

4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド

#### 工程1

4-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド

実施例34と同様の方法で、4-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸(参考例13)、及び3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン(参考例19)を用いて製造した。

淡黄色結晶

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.48(9H, s), 2.37(3H, s), 2.44(4H, t), 3.46(4H, t), 3.72(2H, s), 7.12(1H, s), 7.18(1H, d), 7.23-7.27(2H, m), 7.94(1H, s), 7.98(1H, s), 8.05(1H, dd), 8.18(1H, s), 8.54(1H, d), 8.66-8.70(2H, m), 8.75(1H, d), 9.14(1H, d)

#### 工程2

4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド

工程1で得られた4-[4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド214mgにトリフルオロ酢酸1.5mlを添加し、室温で

1時間攪拌した。反応液に10%水酸化ナトリウム水溶液10mlを添加してアルカリ性(pH9)とし、酢酸エチルで2回抽出後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物をジエチルエーテル-酢酸エチルで結晶化させ、目的化合物99mgを淡黄色結晶として得た。

融点195〜197℃(分解)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.24 (3H, s), 2.33 (4H, br), 2.71 (4H, br), 3.64 (2H, s), 7.22 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.51 (1H, d), 7.94 (1H, d), 8.22 (3H, d), 8.55 (1H, d), 8.73 (1H, s), 8.81 (1H, s), 9.05 (1H, s), 9.27 (1H, s), 10.40 (1H, s)

#### 実施例40

4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド(実施例39)を用いて製造した。ただし、得られたアモルファスは、クロロホルム-ジエチルエーテル-メタノールを加えて結晶化した。

微黄色結晶 融点176〜182℃(分解)

元素分析値 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{BrF}_3\text{N}_7\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) C:50.48 H: 4.53 N:14.21

実測値(%) C:50.25 H: 4.21 N:13.91

#### [0052] 実施例41

4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

##### 工程1

4-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例34と同様の方法で、4-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸(参考例13)、及び4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン(参考例23)を用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた粗結晶は、*n*-ヘキサン-酢酸エチルで再結晶した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.48(9H, s), 2.37(3H, s), 2.44(4H, t), 3.46(4H, t), 3.72(2H, s), 7.12(1H, s), 7.18(1H, d), 7.23-7.27(2H, m), 7.94(1H, s), 7.98(1H, s), 8.05(1H, dd), 8.18(1H, s), 8.54(1H, d), 8.66-8.70(2H, m), 8.75(1H, d), 9.14(1H, d)

## 工程2

### 4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例39(工程2)と同様の方法で、工程1で得られた4-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミドを用いて製造した。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.45(9H, s), 2.32(3H, s), 2.40(4H, t), 3.43(4H, t), 3.67(2H, s), 6.96(1H, dd), 7.08(1H, s), 7.23(2H, s), 7.38(1H, dd), 7.73(1H, s), 7.89(1H, d), 7.95-8.15(3H, m), 8.22(1H, d), 8.40(1H, d), 8.64(1H, dd), 8.89(1H, d)

## 実施例42

### 4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例41)を用いて製造した。ただし、得られたアモルファスは、イソプロパノールを加えて結晶化した。

淡黄色結晶 融点190-195°C(分解)

元素分析値 ( $C_{30}H_{29}F_3N_3O \cdot HCl \cdot 0.36(CH_3)_3CHOH \cdot 1.9H_2O$ として)

計算値(%) C:57.64 H: 5.89 N:13.40

実測値(%) C:58.02 H: 5.47 N:12.97

#### 実施例43

4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

##### 工程1

4-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例34と同様の方法で、4-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸(参考例13)を用いて製造した。

微黄色結晶 融点182〜186℃(分解)

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.47(9H, s), 2.36(3H, s), 2.43(4H, t), 3.45(4H, t), 3.71(2H, s), 7.09(1H, s), 7.18(1H, d), 7.23(1H, d), 7.95(1H, d), 8.00-8.20(2H, m), 8.14(1H, s), 8.56(1H, d), 8.65(1H, s), 9.30(1H, s), 9.42(2H, s)

##### 工程2

4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

工程1で得られた4-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド1.54gにトリフルオロ酢酸15mlを添加し、室温で1時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去後、残留物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Chromatorex(富士シリシア)、クロロホルム→クロロホルム/メタノール(10/1))で精製し、得られたアモルファスを酢酸エチルで結晶化させ、目的化合物を1.23g得た。

淡黄色結晶 融点199～202℃(分解)

元素分析値 ( $C_{28}H_{27}F_3N_3O \cdot CF_3CO_2H \cdot 2H_2O$ として)

計算値(%) C:51.58 H: 4.62 N:16.04

実測値(%) C:51.71 H: 4.26 N:16.13

#### 実施例44

4-(3-カルバモイルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

##### 工程1

4-[4-(t-ブトキシカルボニル)-3-カルバモイルピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例34と同様の方法で、4-[1-(t-ブトキシカルボニル)-2-カルバモイルピペラジン-4-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸(参考例16)を用いて製造した。ただし、反応は室温で6時間行った。

淡黄色結晶 融点206～209℃(分解)

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.38(9H, s), 1.99-2.35(3H, m), 2.24(3H, s), 2.75(1H, br), 3.15-3.46(1H, m), 3.51-3.80(3H, m), 4.32(1H, br), 7.06(1H, s), 7.24(1H, d), 7.26(1H, s), 7.48(1H, dd), 7.52(1H, d), 7.92(1H, d), 8.14(1H, d), 8.22(1H, d), 8.27(1H, s), 8.58(1H, d), 9.12(1H, s), 9.30(1H, s), 9.46(2H, s), 10.44(1H, s)

##### 工程2

4-(3-カルバモイルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

工程1で得られた4-[4-(t-ブトキシカルボニル)-3-カルバモイルピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド1.52gにトリフルオロ酢酸6.0mlを添加し、室温で1時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去後、残渣を酢酸エチルに溶解し

、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物963mgを淡黄色結晶として得た。

融点235～238℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2.00–2.92 (6H, m), 2.24 (3H, s), 3.19 (1H, d), 3.66 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.24 (2H, d), 7.47 (1H, dd), 7.52 (1H, d), 7.95 (1H, d), 8.14 (1H, s), 8.22 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.58 (1H, d), 9.12 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.46 (2H, s), 10.44 (1H, s)

#### 実施例45

4-(3-カルバモイルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-(3-カルバモイルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例44)を用いて製造した。

淡黄色結晶 融点205～208℃

元素分析値 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_9\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) C:53.47 H: 4.89 N:19.35

実測値(%) C:53.11 H: 4.92 N:19.79

#### [0053] 実施例46

(-)-4-((S)-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

#### 工程1

4-[(S)-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

4-[(S)-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イルメチル]-

3-トリフルオロメチル安息香酸(参考例17) 800mgを無水N, N-ジメチルホルムアミド7mlに溶解し、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン0.67ml、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート(PyBOP) 1.00gを順次添加後、室温で30分攪拌した。4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン(参考例18)を添加し、室温で18時間攪拌した。反応液を水で薄め、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物453mgを淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.46(9H, s), 1.82-2.10(1H, m), 2.34(3H, s), 2.51-2.69(1H, m), 3.18-3.30(2H, m), 4.24(1H, q), 4.60(1H, d), 4.79(1H, d), 5.35(1H, d), 7.12-7.26(4H, m), 7.46(1H, d), 8.02(1H, d), 8.18(1H, s), 8.42(1H, s), 8.55(1H, d), 8.63(1H, s), 9.28(1H, s), 9.41(2H, s)

## 工程2

### (-)-4-((S)-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

工程1で得られた4-[(S)-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド439mgにトリフルオロ酢酸2.0mlを添加し、室温で1時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去後、残渣を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、クロロホルムで2回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られたアモルファスに酢酸エチルを加えて結晶化、濾取し、目的化合物244mgを黄色結晶として得た。融点156-159°C(分解)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -26.13° (c=0.352, メタノール)

元素分析値 ( $C_{28}H_{25}F_3N_3O \cdot 0.5CH_3CO_2C_2H_5 \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値(%) C:58.53 H: 4.91 N:18.20

実測値(%) C:58.99 H: 4.88 N:17.76

#### 実施例47

4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド  
4-(プロモメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(参考例31)6.00gの無水N, N-ジメチルホルムアミド60ml溶液に、(S)-(-)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン1.51g、炭酸カリウム1.83gを添加し、室温で14時間攪拌した。反応液に、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色結晶4.57gを得た。

融点 179~183°C(分解)

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.50-1.80(1H, m), 1.80-2.00(1H, m), 2.09(6H, s), 2.23(3H, s), 2.30-2.90(5H, m), 3.73(1H, d), 3.83(1H, d), 7.23(1H, d), 7.46(1H, dd), 7.51(1H, d), 7.89(1H, d), 8.13(1H, d), 8.22(1H, d), 8.24(1H, s), 8.57(1H, d), 9.11(1H, s), 9.29(1H, s), 9.46(2H, s), 10.41(1H, s)

#### 実施例48

(-)-4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例47)を用いて製造した。ただし、得られた粗結晶

はイソプロパノールで洗浄した。

淡黄色結晶 融点154～158℃(分解)

$[\alpha]_D^{20}$ : -10.25° (c=0.546, メタノール)

元素分析値 (C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>・HCl・2.5H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) C:54.75 H: 5.67 N:17.03

実測値(%) C:54.72 H: 5.38 N:16.96

#### 実施例49

4-(3-カルバモイル-4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例47と同様の方法で、1-メチルピペラジン-2-カルボキサミド 二塩酸塩(参考例24)を用いて製造した。但し、炭酸カリウムは原料に対し10当量用いた。

微黄色結晶 融点248～253℃

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.00-2.90(7H, m), 2.15(3H, s), 2.23(3H, s), 3.69(2H, br), 7.10(1H, br), 7.21(1H, br), 7.23(1H, d), 7.46(1H, dd), 7.51(1H, d), 7.91(1H, d), 8.12(1H, d), 8.22(1H, d), 8.24(1H, s), 8.57(1H, d), 9.10(1H, s), 9.29(1H, s), 9.45(2H, s), 10.43(1H, s)

#### 実施例50

4-(3-カルバモイル-4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-(3-カルバモイル-4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例49)を用いて製造した。

淡黄色結晶 融点203～208℃

元素分析値 ( $C_{30}H_{30}F_3N_9O_2 \cdot HCl \cdot 1.7H_2O$ として)

計算値(%) C:53.56 H: 5.15 N:18.74

実測値(%) C:53.53 H: 4.98 N:18.46

[0054] 実施例51

4-[ (S)-2-(1-ピロリジニルメチル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例47と同様の方法で、(S)-(+)-2-(1-ピロリジニルメチル)ピロリジンを用いて製造した。

微黄色結晶 融点147〜152℃(分解)

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.85-2.85(17H, m), 2.23(3H, s), 3.57(1H, d), 4.39(1H, d), 7.23(1H, d), 7.46(1H, dd), 7.51(1H, d), 7.94(1H, d), 8.12(1H, d), 8.21(1H, d), 8.23(1H, s), 8.57(1H, d), 9.10(1H, s), 9.29(1H, s), 9.45(2H, s), 10.40(1H, s)

実施例52

(-)-4-[ (S)-2-(1-ピロリジニルメチル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-[ (S)-2-(1-ピロリジニルメチル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例51)を用いて製造した。

淡黄色アモルファス

$[\alpha]_D^{20}$ : -11.00° (c=0.509, メタノール)

元素分析値 ( $C_{33}H_{35}F_3N_8O \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値(%) C:59.86 H: 5.63 N:16.92

実測値(%) C:59.66 H: 5.89 N:16.61

## 実施例53

4-[3-(ジメチルアミノメチル)アゼチジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例47と同様の方法で、3-(ジメチルアミノメチル)アゼチジン 二塩酸塩(参考例25)を用いて製造した。ただし、炭酸カリウムは原料に対し5当量用いた。

黄色結晶 融点174〜181℃(分解)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.09(6H, s), 2.23(3H, s), 2.42(2H, d), 2.50-2.70(1H, m), 2.81(2H, t), 3.30-3.50(2H, m), 3.77(2H, s), 7.23(1H, d), 7.48(1H, dd), 7.51(1H, d), 7.82(1H, d), 8.12(1H, d), 8.21(1H, d), 8.23(1H, s), 8.57(1H, d), 9.11(1H, s), 9.29(1H, s), 9.45(2H, s), 10.41(1H, s)

## 実施例54

4-[3-(ジメチルアミノメチル)アゼチジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-[3-(ジメチルアミノメチル)アゼチジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例53)を用いて製造した。

淡黄色結晶 融点142〜152℃(分解)

元素分析値 ( $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_8 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) C:57.10 H: 5.43 N:17.76

実測値(%) C:57.41 H: 5.79 N:17.53

## 実施例55

4-((S)-3-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例47と同様の方法で、(S)-(+) -2-メチルピペラジンをを用いて製造した。

黄色結晶 融点193〜196℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.03(3H, d), 1.80(1H, t), 2.00-2.30(1H, m), 2.37(3H, s), 2.73(2H, d), 2.80-3.00(3H, m), 3.69(2H, s), 7.08(1H, s), 7.20(1H, d), 7.21-7.30(2H, m), 7.85(1H, s), 7.98(1H, d), 8.05(1H, d), 8.15(1H, s), 8.58(1H, d), 8.67(1H, s), 9.32(1H, s), 9.43(2H, s)

[0055] 実施例56

(+)-4-((R)-3-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド  
塩酸塩

工程1

4-((R)-3-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例47と同様の方法で、(R)-(-)-2-メチルピペラジンをを用いて製造した。

淡黄色結晶

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ : 0.90(3H, d), 1.64(1H, t), 1.80-2.10(2H, m), 2.24(3H, s), 2.50-2.90(5H, m), 3.63(2H, s), 7.24(1H, d), 7.47(1H, dd), 7.52(1H, d), 7.94(1H, d), 8.14(1H, d), 8.23(1H, d), 8.25(1H, s), 8.58(1H, d), 9.12(1H, s), 9.30(1H, s), 9.47(2H, s), 10.42(1H, s)

工程2

(+)-4-((R)-3-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド  
塩酸塩

実施例2と同様の方法で、工程1で得られた4-((R)-3-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミドを用いて製造した。

黄色結晶 融点254～258℃

$[\alpha]_D^{20}$ : +9.63° (c=0.498, メタノール)

元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O·HCl·0.3C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH·H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) C:55.85 H: 5.46 N:17.97

実測値(%) C:55.93 H: 5.33 N:18.08

#### 実施例57

(-)-4-[(S)-3-(N,N-ジエチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

##### 工程1

4-[(S)-3-(N,N-ジエチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例47と同様の方法で、(S)-3-(N,N-ジエチルアミノ)ピロリジン 二塩酸塩(参考例26)を用いて製造した。ただし、炭酸カリウムは原料に対し6当量用いた。

淡黄色結晶

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.93(6H, t), 1.50-1.80(1H, m), 1.80-2.10(1H, m), 2.24(3H, s), 2.30-2.80(9H, m), 3.74(1H, d), 3.82(1H, d), 7.24(1H, d), 7.47(1H, d), 7.52(1H, d), 7.89(1H, d), 8.14(1H, d), 8.23(1H, d), 8.25(1H, s), 8.58(1H, d), 9.11(1H, s), 9.30(1H, s), 9.46(2H, s), 10.42(1H, s)

##### 工程2

(-)-4-[(S)-3-(N,N-ジエチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、工程1で得られた4-[(S)-3-(N,N-ジエチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミ

ジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミドを用いて製造した。

淡黄色結晶 融点200〜202℃

$[\alpha]_D^{20}$ : -9.74° (c=0.513, メタノール)

元素分析値 (C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>・HCl・2.5H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) C:56.01 H: 6.02 N:16.33

実測値(%) C:56.27 H: 5.94 N:15.96

#### 実施例58

(-)-4-[ (S)-3-(1-ピロリジニル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

##### 工程1

4-[ (S)-3-(1-ピロリジニル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例47と同様の方法で、(S)-3-(1-ピロリジニル)ピロリジン 塩酸塩(参考例27)を用いて製造した。ただし、炭酸カリウムは原料に対し3.8当量用いた。

黄色結晶

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60-2.90(5H, m), 1.90-2.20(1H, m), 2.30-2.90(9H, m), 2.37(3H, s), 3.85(2H, s), 7.08(1H, s), 7.19(1H, d), 7.20-7.30(2H, m), 7.87(1H, s), 7.95(1H, d), 8.01(1H, d), 8.14(1H, s), 8.58(1H, d), 8.64(1H, s), 9.32(1H, s), 9.43(2H, s)

##### 工程2

(-)-4-[ (S)-3-(1-ピロリジニル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、工程1で得られた4-[ (S)-3-(1-ピロリジニル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)

ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミドを用いて製造した。

黄色結晶 融点168〜171℃

$[\alpha]_D^{20}$ : -12.20° (c=1.016, メタノール)

元素分析値 (C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>8</sub>O<sub>8</sub>・HCl・3H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) C:55.45 H: 5.82 N:16.17

実測値(%) C:55.44 H: 5.48 N:16.06

#### 実施例59

4-[(3S, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

##### 工程1

4-[(3S, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例47と同様の方法で、(3S, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン二塩酸塩(参考例28)を用いて製造した。ただし、炭酸カリウムは原料に対し5当量用いた。

微黄色結晶 融点187〜190℃(分解)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.13(6H, s), 2.24(3H, s), 2.30-2.90(5H, m), 3.20(3H, s), 3.60-3.90(3H, m), 7.24(1H, d), 7.48(1H, d), 7.52(1H, d), 7.89(1H, d), 8.14(1H, s), 8.24(1H, d), 8.25(1H, s), 8.58(1H, d), 9.11(1H, s), 9.30(1H, s), 9.46(2H, s), 10.42(1H, s)

##### 工程2

4-[(3S, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、工程1で得られた4-[(3S, 4S)-3-(ジメチルアミノ)-4-

ーメトキシピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミドを用いて製造した。粗結晶はイソプロパノールで洗浄した。

淡黄色結晶 融点155～161℃(分解)

元素分析値 ( $C_{31}H_{33}F_3N_3O \cdot HCl \cdot 0.2i-PrOH \cdot 1.5H_2O$ として)

計算値(%) C:55.64 H: 5.70 N:16.43

実測値(%) C:55.59 H: 5.37 N:16.69

#### 実施例60

(-)-4-[ (2R, 4S)-4-(ジメチルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

##### 工程1

4-[ (2R, 4S)-4-(ジメチルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例47と同様の方法で、(2R, 4S)-4-(ジメチルアミノ)-2-メチルピロリジン二塩酸塩(参考例29)を用いて製造した。ただし、炭酸カリウムは原料に対し5当量用いた。

淡黄色結晶

$^1H$ -NMR( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.16(3H, d), 1.51(1H, m), 2.06-2.35(2H, m), 2.20(6H, s), 2.35(3H, s), 2.61-2.89(2H, m), 2.99(1H, dd), 3.49(1H, dd), 4.07(1H, d), 7.09(1H, s), 7.18(1H, d), 7.23-7.29(2H, m), 8.00-8.06(3H, m), 8.14(1H, s), 8.56(1H, d), 8.63(1H, s), 9.31(1H, s), 9.41(2H, s)

##### 工程2

(-)-4-[ (2R, 4S)-4-(ジメチルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]

]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、工程1で得られた4-[(2R, 4S)-4-(ジメチルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミドを用いて製造した。

黄色結晶 融点188〜193℃

$[\alpha]_D^{20}$ : -51.87° (c=0.347, メタノール)

元素分析値 (C<sub>31</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>・HCl・0.5C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH・2H<sub>2</sub>Oとして)

計算値(%) C:55.23 H: 6.13 N:16.62

実測値(%) C:55.42 H: 6.10 N:16.96

## [0056] 実施例61

4-((S)-3-アミノピペリジノメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

## 工程1

4-[(S)-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例47と同様の方法で、(S)-(-)-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン (Synthetic Communications, 1998, 28, 3919-3926)を用いて製造した。

淡黄色アモルファス

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20-1.90(4H, m), 1.43(9H, s), 2.10-2.60(3H, m), 2.33(3H, s), 2.68(1H, br), 3.64(2H, s), 3.70(1H, br), 4.89(1H, br), 7.05-7.25(4H, m), 7.86(1H, d), 8.01(1H, d), 8.13(1H, s), 8.47(1H, s), 8.53(1H, d), 8.67(1H, s), 9.29(1H, s), 9.41(2H, s)

## 工程2

4-((S)-3-アミノピペリジノメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例46(工程2)と同様の方法で、工程1で得られた4-[(S)-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-

—[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミドを用いて製造した。ただし、抽出はクロロホルム-メタノール混液(10:1)で行い、溶媒留去後得られた粗結晶はジエチルエーテルで洗浄した。

淡黄色結晶 融点163～167℃

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.90–2.90 (11H, m), 2.24 (3H, s), 3.59 (1H, d), 3.69 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.47 (1H, dd), 7.52 (1H, d), 7.94 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.22 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.58 (1H, d), 9.11 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.46 (2H, s), 10.42 (1H, s)

#### 実施例62

(+)-4-((S)-3-アミノピペリジノメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-((S)-3-アミノピペリジノメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例61)を用いて製造した。

淡黄色結晶 融点193～199℃

$[\alpha]_D^{20}$ : +28.31° (c=0.438, メタノール)

元素分析値 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 2.1\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) C:54.69 H: 5.41 N:17.59

実測値(%) C:54.33 H: 5.40 N:18.05

#### 実施例63

4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジノメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

4-((S)-3-アミノピペリジノメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例61) 1.47 gのメタノール30ml懸濁液に、酢酸3ml、37%ホルムアルデヒド水溶液2ml、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム1.66gを順次加え、室温で14時間攪拌した。反応液に

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を合わせて水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物0.62gを淡黄色結晶として得た。

融点160～162℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1.00–1.30 (1H, m), 1.30–2.40 (6H, m), 2.15 (6H, s), 2.24 (3H, s), 2.69 (1H, d), 2.89 (1H, d), 3.68 (2H, s), 7.24 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.93 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.58 (1H, d), 9.11 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.46 (2H, s), 10.42 (1H, s)

#### 実施例64

(+)-4-[ (S)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジノメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド  
塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-[ (S)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジノメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例63)を用いて製造した。ただし、得られた粗結晶は、アセトンで洗浄した。

淡黄色結晶 融点195～198℃

$[\alpha]_D^{20}$ : +15.92° (c=0.314, メタノール)

元素分析値 ( $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) C:56.15 H: 5.78 N:16.90

実測値(%) C:55.45 H: 5.80 N:17.30

#### 実施例65

4-((3S, 4R)-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベン

ズアミド

## 工程1

4-[(3S, 4R)-3-( $\alpha$ -ブトキシカルボニル)アミノ-4-メチルピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例47と同様の方法で、(3S, 4R)-3-( $\alpha$ -ブトキシカルボニル)アミノ-4-メチルピロリジン (Tetrahedron: Asymmetry, 1997, 8, 883-887)を用いて製造した。

微黄色結晶 融点191-201℃

## 工程2

4-((3S, 4R)-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例46(工程2)と同様の方法で、工程1で得られた4-[(3S, 4R)-3-( $\alpha$ -ブトキシカルボニル)アミノ-4-メチルピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミドを用いて製造した。ただし、抽出はクロロホルム-メタノール混液(10:1)で行った。

淡黄色結晶 融点148-155℃(分解)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.00(3H, d), 1.65-1.85(1H, m), 2.10-2.40(2H, m), 2.23(3H, s), 2.60-2.90(3H, m), 3.71(1H, d), 3.83(1H, d), 7.23(1H, d), 7.46(1H, dd), 7.51(1H, d), 7.93(1H, d), 8.13(1H, d), 8.22(1H, d), 8.24(1H, s), 8.57(1H, d), 9.11(1H, s), 9.29(1H, s), 9.45(2H, s), 10.42(1H, s)

## [0057] 実施例66

4-[(3S, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例63と同様の方法で、4-((3S, 4R)-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例65)を用いて製造した。

淡黄色結晶 融点153～156℃(分解)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.03(3H, d), 2.00–2.50(4H, m), 2.11(6H, s), 2.23(3H, s), 2.60–2.70(2H, m), 3.66(1H, d), 3.78(1H, d), 7.23(1H, d), 7.46(1H, dd), 7.51(1H, d), 7.89(1H, d), 8.13(1H, d), 8.22(1H, d), 8.24(1H, s), 8.57(1H, d), 9.11(1H, s), 9.29(1H, s), 9.46(2H, s), 10.41(1H, s)

#### 実施例67

(-)-4-[ (3S, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-イルメチル ]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-[ (3S, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例66)を用いて製造した。

淡黄色結晶 融点164～174℃(分解)

$[\alpha]_D^{20}$ : -2.43° (c=0.493, メタノール)

元素分析値 ( $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_8\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) C:58.53 H: 5.55 N:17.62

実測値(%) C:58.50 H: 5.73 N:17.38

#### 実施例68

(-)-4-[ (S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル ]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

工程1

4-{(S)-3-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジン-1-イルメチル}-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例47と同様の方法で、(S)-3-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジン(参考例30)を用いて製造した。

黄色結晶

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.45(9H, s), 1.60–1.90(2H, m), 2.00–2.70(4H, m), 2.36(3H, s), 2.86(3H, s), 3.79(2H, s), 4.80(1H, br), 7.09(1H, s), 7.18(1H, d), 7.24(2H, s), 7.89(1H, d), 8.02(1H, s), 8.04(1H, d), 8.15(1H, s), 8.57(1H, d), 8.65(1H, s), 9.31(1H, s), 9.42(2H, s)

工程2

(-)-4-[ (S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

工程1で得られた4-{(S)-3-[N-(*t*-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]ピロリジン-1-イルメチル}-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド0.99gをジクロロメタン15mlに溶解し、トリフルオロ酢酸10mlを添加後、室温で1時間攪拌した。反応液を20%水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物0.70gを肌色結晶として得た。

融点142–149°C(分解)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -7.14° (c=1.007, メタノール)

元素分析値 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.6\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) C:66.75 H: 5.31 N:19.54

実測値(%) C:66.78 H: 5.30 N:19.37

## 実施例69

(-)-4-((S)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

## 工程1

4-((S)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例63と同様の方法で、4-((S)-3-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例55)を用いて製造した。

## 黄色結晶

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.04(3H, d), 1.99(1H, t), 2.10-2.30(1H, m), 2.30(3H, s), 2.35(2H, d), 2.37(3H, s), 2.60-2.80(3H, m), 3.69(2H, s), 7.08(1H, s), 7.19(1H, d), 7.24(1H, s), 7.27(1H, s), 7.87(1H, s), 7.97(1H, d), 8.05(1H, d), 8.14(1H, s), 8.58(1H, d), 8.65(1H, s), 9.32(1H, s), 9.43(2H, s)

## 工程2

(-)-4-((S)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、工程1で得られた4-((S)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミドを用いて製造した。

黄色結晶 融点187~193°C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -5.27° (c=0.379, メタノール)

元素分析値 ( $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 2.6\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) C:54.60 H: 5.68 N:16.98

実測値(%) C:54.46 H: 5.46 N:16.81

## 実施例70

4-((R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例63と同様の方法で、4-((R)-3-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例56(工程1))を用いて製造した。

黄色粉末 融点246〜249℃(分解)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.04(3H, d), 1.99(1H, t), 2.10-2.30(1H, m), 2.30(3H, s), 2.35(2H, d), 2.36(3H, s), 2.60-2.80(3H, m), 3.69(2H, s), 7.08(1H, s), 7.19(1H, d), 7.24(2H, d), 7.87-8.07(3H, m), 8.14(1H, s), 8.57(1H, d), 8.65(1H, s), 9.31(1H, s), 9.43(2H, s)

## [0058] 実施例71

(+)-4-((R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-((R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例70)を用いて製造した。

淡黄色結晶 融点186〜194℃

$[\alpha]_D^{20}$ : +5.42° (c=0.369, メタノール)

元素分析値 ( $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.4\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) C:54.77 H: 5.88 N:17.04

実測値(%) C:55.04 H: 5.65 N:16.74

## 実施例72

4-{4-[4-(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イルメチル}-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジ

ン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

## 工程1

4-(ブロモメチル)-5-メチル-1, 3-ジオキソール-2-オン

4-(クロロメチル)-5-メチル-1, 3-ジオキソール-2-オン403mgおよび臭化ナトリウム525mgに無水N, N-ジメチルホルムアミド0. 8mlを添加して、室温で1. 5時間攪拌した。反応液に無水アセトン1. 2mlを加え、室温でさらに1時間攪拌後、不溶物を濾去した。不溶物は無水アセトン0. 8mlで3回洗浄し、得られた微黄色溶液は次の反応に用いた。

## 工程2

4-{4-[ (5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イルメチル}-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

4-(ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(参考例32)1. 22gの無水N, N-ジメチルホルムアミド5ml懸濁液に、炭酸水素カリウム222mgを加え、工程1で得られた4-(ブロモメチル)-5-メチル-1, 3-ジオキソール-2-オンのアセトン溶液を室温攪拌下、滴下した。室温で10時間攪拌後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで5回抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物1. 00gを淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 2. 12(3H, s), 2. 37(3H, s), 2. 55(8H, br), 3. 36(2H, s), 3. 72(2H, s), 7. 09(1H, br), 7. 19(1H, d), 7. 24(2H, br), 7. 92(1H, s), 7. 94(1H, d), 8. 05(1H, d), 8. 14(1H, s), 8. 57(1H, d), 8. 65(1H, s), 9. 31(1H, s), 9. 43(2H, s)

## 実施例73

4-{4-[ (5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イルメチル}-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジ

ン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-{4-[ (5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イルメチル}-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例72)を用いて製造した。ただし、得られた粗結晶はメタノールで洗浄した。

淡黄色結晶 融点218〜226℃(分解)

元素分析値 ( $C_{33}H_{31}F_3N_8O_4 \cdot HCl \cdot 3H_2O$ として)

計算値(%) C:56.86 H: 4.63 N:16.07

実測値(%) C:56.55 H: 4.70 N:16.14

## 実施例74

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-[4-メチル-3-(チオウレイド)フェニル]ベンズアミド(参考例33)697mgにエタノール3ml、水1.5ml、1N塩酸1.5mlを順次添加し、65℃の油浴で加温した。そこへ4-(プロモアセチル)ピリジン 臭化水素酸塩(J. Heterocycl. Chem. , 1970, 7, 1137-1141)421mgの水溶液6mlを加え、2時間攪拌した。反応液を放冷後、水で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物701mgを無色結晶として得た。

融点226〜227℃

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.17(3H, s), 2.20-2.60(8H, m), 2.28(3H, s), 3.69(2H, s), 7.22(1H, d), 7.37(1H, dd), 7.68(1H, s), 7.94(2H, d), 7.94(1H, d), 8.26(1H, d), 8.28(1H, s), 8.58(2H, d), 8.70(1H, d), 9.51(1H, s), 10.44(1H, s)

## 実施例75

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例74)を用いて製造した。

淡黄色結晶 融点186〜188℃

元素分析値 ( $C_{29}H_{29}F_3N_6OS \cdot HCl \cdot H_2O$ として)

計算値(%) C:56.08 H: 5.19 N:13.53

実測値(%) C:56.37 H: 5.26 N:13.25

実施例76

4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例47と同様の方法で、3-(ジメチルアミノ)アゼチジン 二塩酸塩(参考例34)を用いて製造した。ただし、炭酸カリウムは原料に対し5当量用いた。

黄色結晶 融点169〜173℃(分解)

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.01(6H, s), 2.23(3H, s), 2.75-2.90(3H, m), 3.35-3.50(2H, m), 3.80(2H, s), 7.23(1H, d), 7.46(1H, dd), 7.52(1H, d), 7.83(1H, d), 8.12(1H, d), 8.22(1H, d), 8.24(1H, s), 8.57(1H, d), 9.10(1H, s), 9.29(1H, s), 9.45(2H, s), 10.41(1H, s)

実施例77

4-[3-(ジメチルメチル)アゼチジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例76)を用いて製造した。

淡黄色結晶 融点159～167℃(分解)

元素分析値 ( $C_{29}H_{29}F_3N_3O \cdot HCl \cdot H_2O$ として)

計算値(%) C:56.45 H: 5.23 N:18.16

実測値(%) C:56.35 H: 5.04 N:17.90

#### 実施例78

4-[(R)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例47と同様の方法で、(S)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン 二塩酸塩(参考例35)を用いて製造した。ただし、炭酸カリウムは原料に対し5当量用いた。

黄色結晶 融点159～164℃(分解)

$^1H$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.30-1.50(1H, m), 1.80-2.00(1H, m), 2.00-2.70(7H, m), 2.10(6H, s), 2.23(3H, s), 3.78(2H, s), 7.23(1H, d), 7.46(1H, dd), 7.52(1H, d), 7.91(1H, d), 8.12(1H, d), 8.22(1H, d), 8.24(1H, s), 8.57(1H, d), 9.11(1H, s), 9.29(1H, s), 9.46(2H, s), 10.41(1H, s)

#### 実施例79

4-[(R)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-[(R)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例78)を用いて製造した。粗結晶はイソプロパノールで洗浄した。

淡黄色結晶 融点114～122℃(分解)

元素分析値 ( $C_{31}H_{33}F_3N_3O \cdot HCl \cdot 0.5i\text{-PrOH} \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値(%) C:58.61 H: 5.97 N:16.67

実測値(%) C:58.73 H: 5.87 N:16.31

#### 実施例80

4-[(S)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例47と同様の方法で、(R)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン 二塩酸塩(参考例36)を用いて製造した。ただし、炭酸カリウムは原料に対し5当量用いた。

黄色結晶 融点158〜163℃(分解)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.30-1.50(1H, m), 1.80-2.00(1H, m), 2.00-2.70(7H, m), 2.11(6H, s), 2.23(3H, s), 3.78(2H, s), 7.23(1H, d), 7.46(1H, dd), 7.52(1H, d), 7.91(1H, d), 8.12(1H, d), 8.22(1H, d), 8.24(1H, s), 8.57(1H, d), 9.11(1H, s), 9.29(1H, s), 9.46(2H, s), 10.41(1H, s)

#### 実施例81

4-[(S)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-[(S)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例80)を用いて製造した。粗結晶はイソプロパノールで洗浄した。

淡黄色結晶 融点114〜122℃(分解)

元素分析値 ( $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{i-PrOH} \cdot 0.2\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) C:59.08 H: 5.86 N:16.96

実測値(%) C:59.02 H: 5.79 N:16.62

## 実施例82

4-[(3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例47と同様の方法で、(3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン二塩酸塩(参考例37)を用いて製造した。ただし、炭酸カリウムは原料に対し5当量用いた。

微黄色結晶 融点185〜188℃

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.13(6H, s), 2.24(3H, s), 2.30-2.90(5H, m), 3.20(3H, s), 3.60-3.90(3H, m), 7.24(1H, d), 7.48(1H, d), 7.52(1H, d), 7.89(1H, d), 8.14(1H, s), 8.24(1H, d), 8.25(1H, s), 8.58(1H, d), 9.11(1H, s), 9.30(1H, s), 9.46(2H, s), 10.42(1H, s)

## 実施例83

4-[(3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-[(3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例82)を用いて製造した。粗結晶はイソプロパノールで洗浄した。

淡黄色結晶 融点166〜170℃

元素分析値 ( $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_8\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) C:55.56 H: 5.57 N:16.72

実測値(%) C:55.53 H: 5.19 N:16.77

## 実施例84

4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例1と同様の方法で、4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン(特許文献1)と4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 塩酸塩(参考例11)を用いて製造する。

#### 実施例85

4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例1と同様の方法で、4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン(特許文献1)と4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 塩酸塩(参考例7)を用いて製造する。

#### 実施例86

4-[(R)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例47と同様の方法で、4-(プロモメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(参考例82)と(S)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン 二塩酸塩(参考例35)を用いて製造する。ただし、炭酸カリウムは原料に対し5当量用いる。

[0059] 上記の実施例1～86の構造式については、表2に示す。

[表2]

表 2

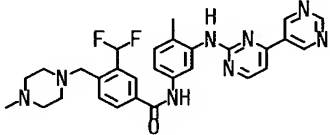
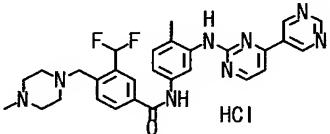
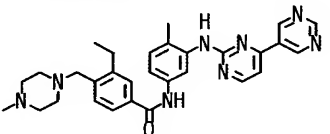
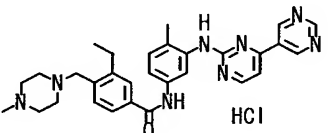
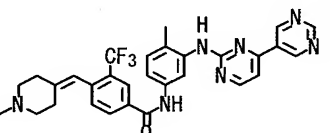
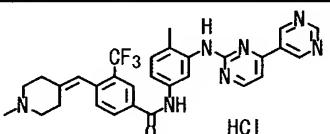
実施例	構造式
1	
2	
3	
4	
5	
6	

表 2 の続き

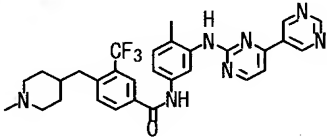
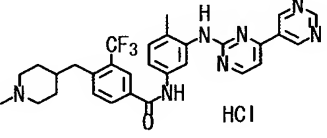
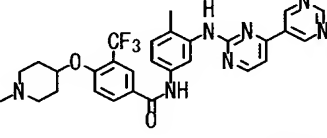
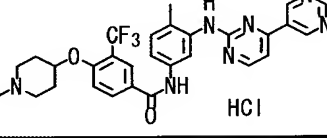
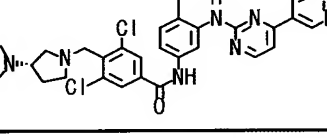
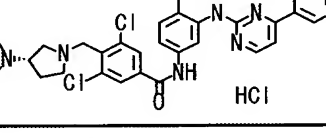
7	
8	 HCl
9	
10	 HCl
11	
12	 HCl

表 2 の続き

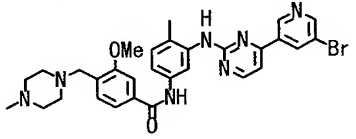
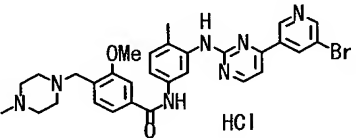
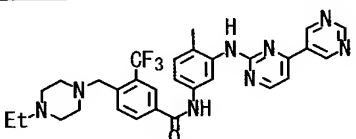
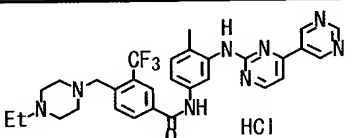
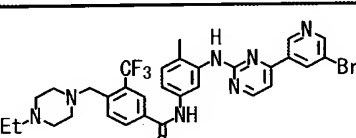
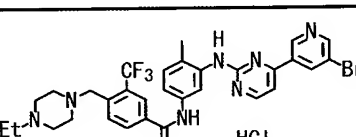
13	
14	 HCl
15	
16	 HCl
17	
18	 HCl

表 2 の続き

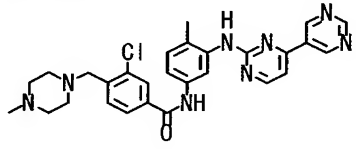
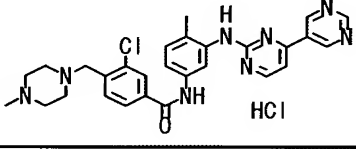
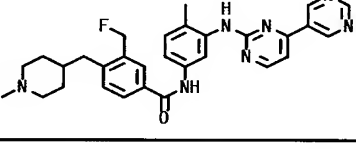
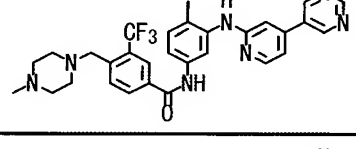
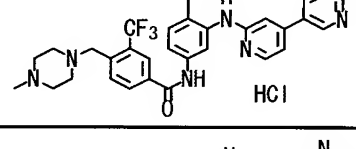
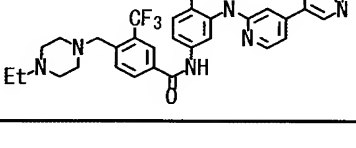
19	
20	
21	
22	
23	
24	

表 2 の続き

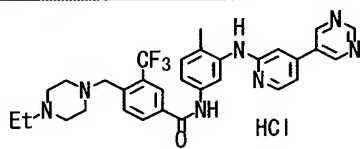
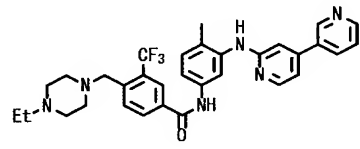
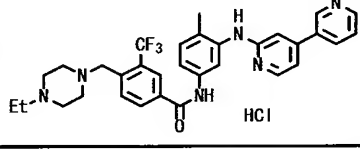
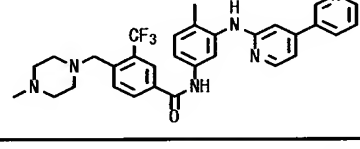
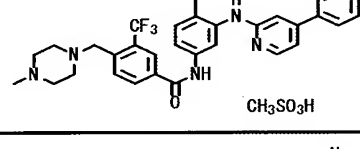
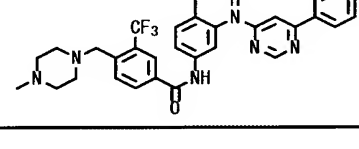
25	 HCl
26	
27	 HCl
28	
29	 CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H
30	

表 2 の続き

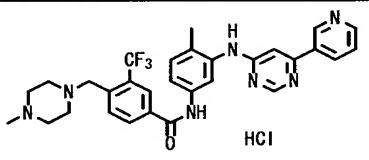
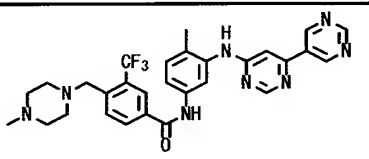
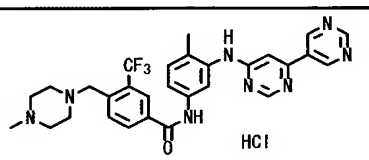
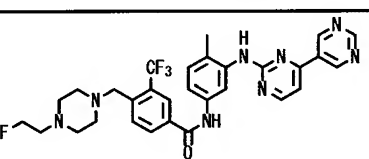
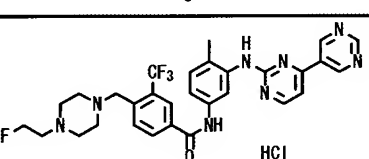
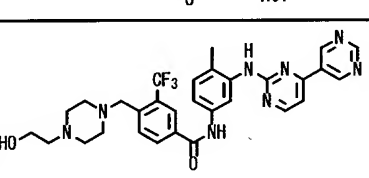
31	 HCl
32	 HCl
33	 HCl
34	 HCl
35	 HCl
36	 HCl

表 2 の続き

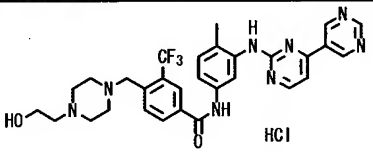
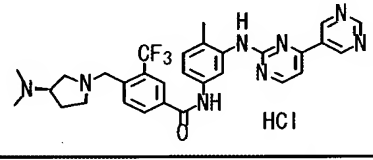
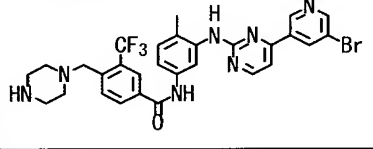
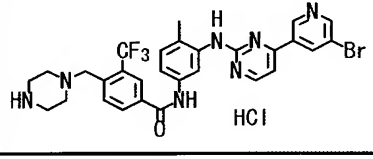
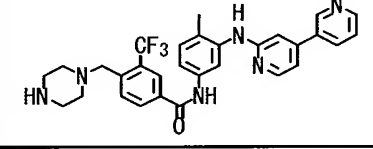
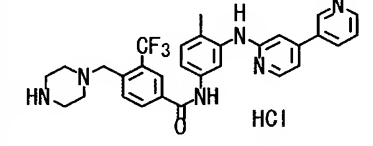
37	 HCl
38	 HCl
39	
40	 HCl
41	
42	 HCl



表 2 の続き

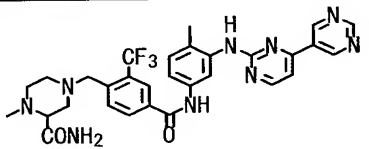
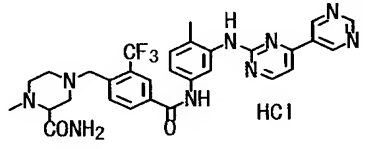
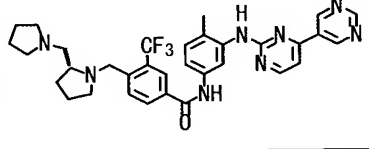
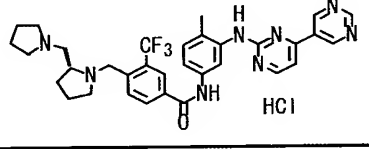
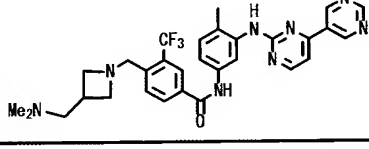
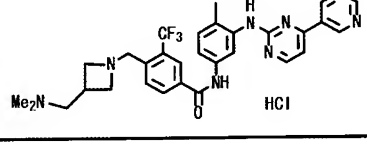
49	
50	 HCl
51	
52	 HCl
53	
54	 HCl

表 2 の続き

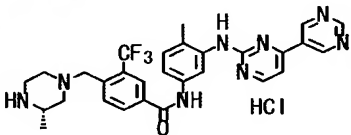
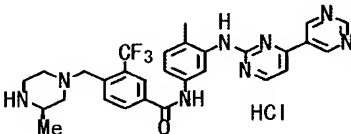
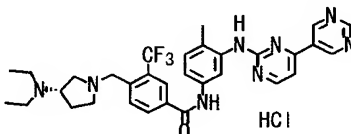
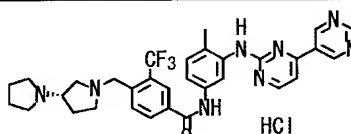
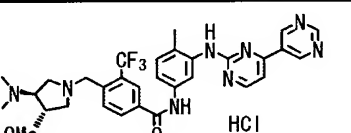
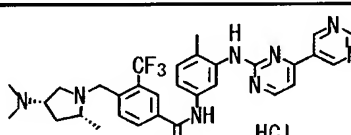
55	 <chem>Cc1cc(Cc2cc(C(F)(F)F)cc(NC(=O)c3cc(Cc4cc(C)nn4)cc3)cc2)nn1.[Cl-]</chem>
56	 <chem>Cc1cc(Cc2cc(C(F)(F)F)cc(NC(=O)c3cc(Cc4cc(C)nn4)cc3)cc2)nn1.[Cl-]</chem>
57	 <chem>Cc1cc(Cc2cc(C(F)(F)F)cc(NC(=O)c3cc(Cc4cc(C)nn4)cc3)cc2)nn1.[Cl-]</chem>
58	 <chem>Cc1cc(Cc2cc(C(F)(F)F)cc(NC(=O)c3cc(Cc4cc(C)nn4)cc3)cc2)nn1.[Cl-]</chem>
59	 <chem>Cc1cc(Cc2cc(C(F)(F)F)cc(NC(=O)c3cc(Cc4cc(C)nn4)cc3)cc2)nn1.[Cl-]</chem>
60	 <chem>Cc1cc(Cc2cc(C(F)(F)F)cc(NC(=O)c3cc(Cc4cc(C)nn4)cc3)cc2)nn1.[Cl-]</chem>

表 2 の続き

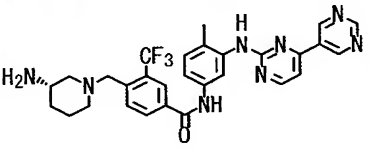
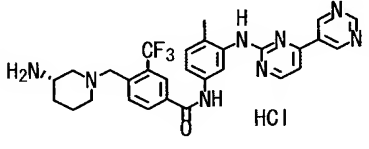
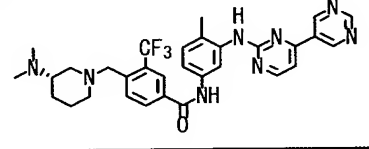
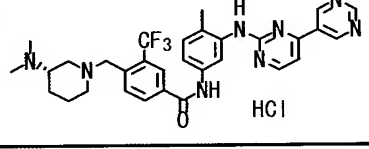
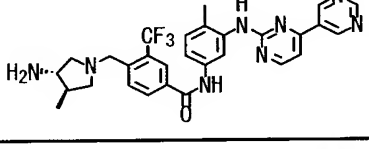
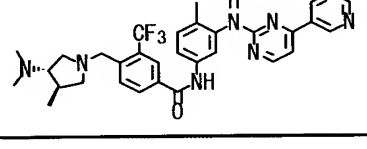
61	
62	
63	
64	
65	
66	

表 2 の続き

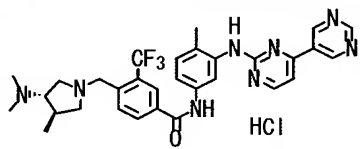
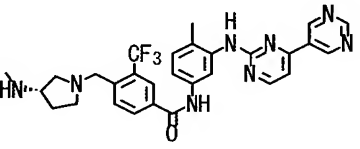
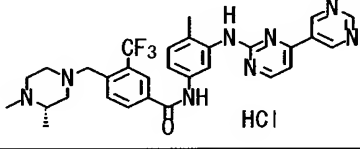
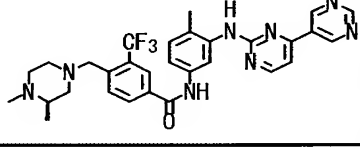
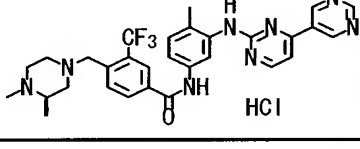
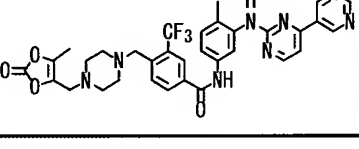
67	 HCl
68	 HCl
69	 HCl
70	 HCl
71	 HCl
72	 HCl

表 2 の続き

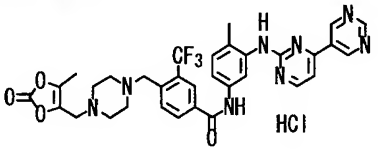
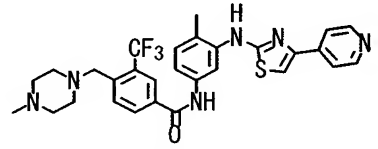
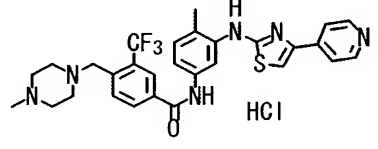
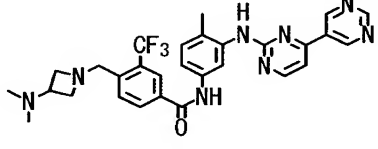
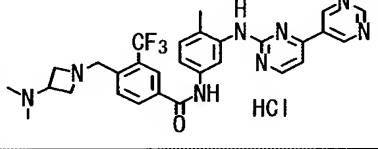
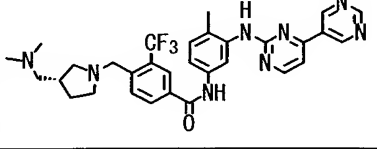
73	 HCl
74	 HCl
75	 HCl
76	 HCl
77	 HCl
78	 HCl

表 2 の続き

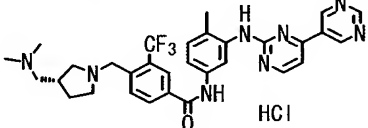
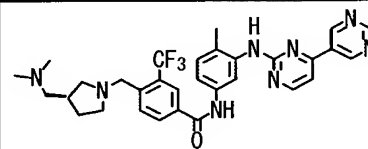
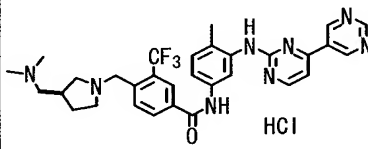
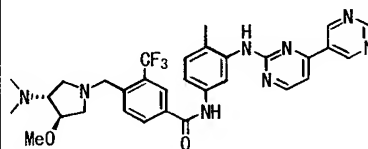
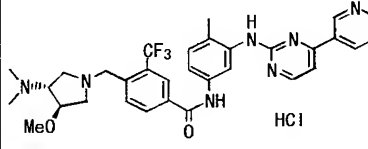
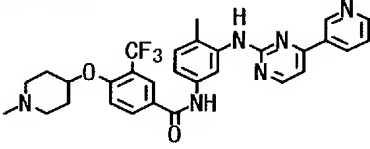
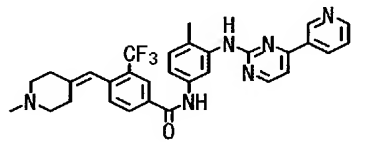
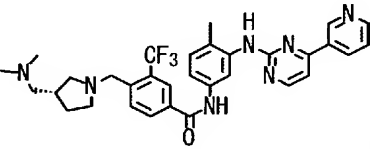
79	 HCl
80	 HCl
81	 HCl
82	 HCl
83	 HCl

表2の続き

84	
85	
86	

## [0060] 試験例1

細胞増殖抑制作用

10% (v/v) 牛胎児血清 (FCS) (Sigma社製) を含むRPMI-1640培地 (Sigma社製) (RPMI-1640/FCS) にて継代を行い、対数増殖期にあるK562細胞 (American Type Culture Collection社製) をRPMI-1640/FCS培地にて5,000 cells/wellとなるように、またU937細胞 (American Type Culture Collection社製) を4,000 cells/wellとなるように96穴プレート (costar社製) に100  $\mu$  lずつ播種し、CO<sub>2</sub> インキュベーター内で一晚培養した。被験薬物を試験濃度 (0, 0.00001 ~ 1  $\mu$  M) の1000倍濃度にジメチルスルホキシド (DMSO) (nacalai tesque社製) にて調製しRPMI-1640/FCS培地にて500倍希釈後、100  $\mu$  lずつ添加しCO<sub>2</sub> インキュベーター内で培養した。72時間後、生細胞数の測定試薬であるCell counting Kit-8 (5mmol/l WST-8, 0.2mmol/l 1-Methoxy PMS, 150mmol/l NaCl) (Dojindo社製) を20  $\mu$  lずつ添加した。CO<sub>2</sub> インキュベーター内で3時間呈色反応後、WST-8が細胞内脱水素酵素により還元され生成するホルマザンの450nmにおける吸光度をマルチラベルカウンタARVOsx (Wallac社製) にて測定した。

0.1%のDMSOを含むRPMI-1640/FCS培地にて、72時間CO<sub>2</sub> インキュベーター内で培養後の細胞が播種してある部位の吸光度を細胞増殖抑制作用の0%とし

、細胞を播種していない部位の吸光度を100%として、 $\log(\text{阻害率}/(100-\text{阻害率}))$ に換算して $\log \text{ conc}$ 値とプロットして $IC_{50}$ 値( $\mu M$ )を算出した。その結果を表3に示す。

なお、対照薬物としては、4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(特許文献1参照。)を用いた。

[表3]

表 3

披験薬物	K562細胞 ( $IC_{50}$ 値: $\mu M$ )	U937細胞 ( $IC_{50}$ 値: $\mu M$ )	比 (U937細胞 /K562細胞)
実施例 2	0.00012	15	1125000
実施例 4	0.00012	28	233333.3
実施例 6	<0.00001	4.3	>430000
実施例 8	<0.00001	4.6	>460000
実施例 10	<0.00001	8.1	>810000
実施例 12	0.00071	4.7	6619.7
実施例 14	0.00038	2.0	5263.2
実施例 16	0.000013	4.1	315384.6
実施例 18	<0.00001	4.6	>460000
実施例 20	0.00037	29	78378.4
実施例 21	0.00085	42	49411.8
実施例 23	<0.00001	5.0	>500000
実施例 25	0.00044	3.8	8636.4
実施例 27	0.000032	2.6	81250
実施例 29	0.0012	1.4	1166.7
実施例 31	0.001	2.1	2100
実施例 33	0.0014	11	7857.1
実施例 35	<0.00001	11	>1100000
実施例 37	<0.00001	10	>1000000
実施例 38	<0.00001	8.9	>890000
実施例 40	0.00029	4.4	15172.4

表3の続き

実施例42	<0.00001	1.4	>140000
実施例43	<0.00001	3.9	>390000
実施例45	0.0004	15	37500
実施例46	0.0027	29	10740.7
実施例48	0.000038	12	315789.5
実施例50	0.000067	16	238806.0
実施例52	0.000061	3.9	63934.4
実施例54	0.0024	16	6666.7
実施例55	<0.00001	10	>1000000
実施例56	<0.00001	4.4	>440000
実施例57	0.00085	5.6	6588.2
実施例58	0.000093	9.4	101075.3
実施例59	0.00068	13	19117.6
実施例60	<0.00001	4.0	400000
実施例62	0.000018	1.6	88888.9
実施例64	0.00017	3.7	21764.7
実施例67	0.000066	6.5	98484.8
実施例68	<0.00001	5.8	>580000
実施例69	<0.00001	10	>1000000
実施例71	<0.00001	6.7	>670000
実施例73	<0.00001	9.7	>980000
実施例75	0.000049	2.7	55102.0

表3の続き

実施例77	0.0073	>100	>13699
実施例79	0.0046	20	4348
実施例81	0.0036	>100	>27778
対照薬物	0.13	17.8	136.9

上記表3に示す通り、本発明化合物は、対照薬物に比べ、非常に強い細胞増殖抑

制作用を示す。なお、試験例1で用いたK562細胞は、急性転化を起こした末期の慢性骨髄性白血病患者の胸水から採取したBCR-ABL陽性細胞であり、U937細胞は細網肉腫の患者の胸水から採取した悪性のBCR-ABL陰性細胞である。また、両細胞に対する細胞増殖抑制比率(U937細胞/K562細胞)を見ても、対照薬物に比べ、安全性の高い薬物(20倍〜8000倍以上)であることは明白である。

更に、本発明化合物はE255K発現細胞に対しても細胞増殖抑制作用が認められたことから、今後見出される変異型キナーゼに対しても、十分な自己リン酸化抑制作用が期待でき、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病等の疾患治療剤として非常に有用である。

#### [0061] 製剤例1

##### 錠剤(内服錠)

処方1錠80mg中

実施例1の化合物	5. 0mg
トウモロコシ澱粉	46. 6mg
結晶セルロース	24. 0mg
メチルセルロース	4. 0mg
ステアリン酸マグネシウム	0. 4mg

この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

##### 製剤例2

##### 錠剤(内服錠)

処方1錠80mg中

実施例2の化合物	5. 0mg
トウモロコシ澱粉	46. 6mg
結晶セルロース	24. 0mg
メチルセルロース	4. 0mg
ステアリン酸マグネシウム	0. 4mg

この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

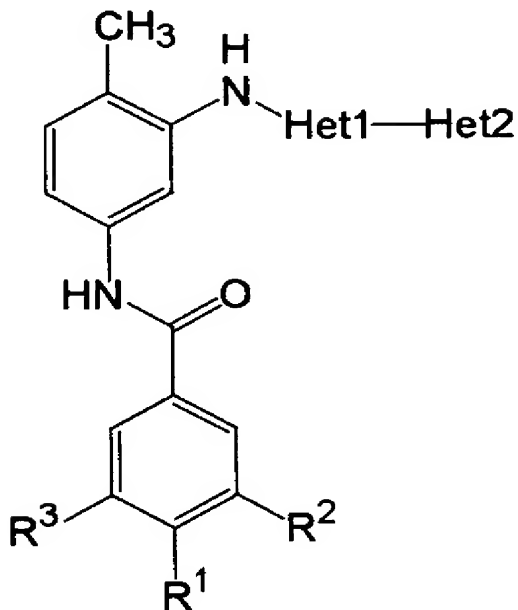
産業上の利用可能性

[0062] 以上に示したように、本発明化合物は、優れたBCR-ABLチロシンキナーゼの阻害活性を有する化合物であることから、本発明化合物を有効成分として含む医薬組成物は、ヒトを含む哺乳動物に対して、BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤、慢性骨髄性白血病治療剤、急性骨髄性白血病治療剤、急性リンパ性白血病治療剤として有用である。

## 請求の範囲

- [1] 次の一般式[1]で表される化合物であって、次の(A)、(B)又は(C)の場合のいずれかであるアミド誘導体又はその医薬上許容される塩。

[化19]



[1]

(A)

$R^1$ は、次の(1)～(3)の基のいずれかを表す。

(1)  $-\text{CH}_2-\text{R}^{11}$  ( $\text{R}^{11}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、オキソ、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{111}$  ( $\text{R}^{111}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ及び(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチルからなる群から選択される一つの基で置換されており、さらに、1～2個の同一又は異なる、アルキル、アルコシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジ

アルキルカルバモイルで置換されていてもよい。]、

(2)  $-O-R^{12}$  [ $R^{12}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、1〜3個の同一又は異なる、オキソ、 $-CH_2-R^{121}$  ( $R^{121}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチル、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。]、

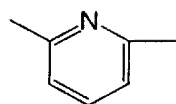
(3)  $-CH=R^{13}$  [ $R^{13}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、1〜3個の同一又は異なる、オキソ、 $-CH_2-R^{131}$  ( $R^{131}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチル、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。]。

$R^2$ は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アシル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル又はシアノを表す。

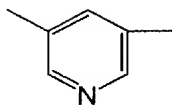
$R^3$ は、水素、ハロゲン又はアルコキシを表す。

Het1は、次の化学式[2]〜[8]のいずれかの基を表す。

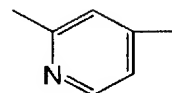
[化20]



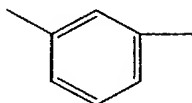
[2]



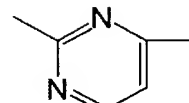
[3]



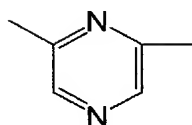
[4]



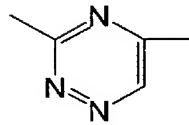
[5]



[6]



[7]



[8]

Het2は、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又は1, 2-ジヒドロピリダジニルを表す(かかるHet2は、1-3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン又はアミノで置換されていてもよい。 )。

但し、 $R^{11}$ が、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル又はモルホリニル(かかるピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びモルホリニルは、オキソ、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{111}$ ( $\text{R}^{111}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ及び(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチルからなる群から選択される一つの基で置換されており、さらに、1-2個の同一又は異なる、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアリル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。)であり、Het1が、式[6]の基であり、Het2が、ピラジニル又はアルキルで置換されていてもよいピリジルである化合物を除く。

(B)

$\text{R}^1$ は、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{14}$ ( $\text{R}^{14}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、1-3個の同一又は異なる、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハ

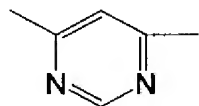
ロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。)を表す。

$R^2$ は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アシル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル又はシアノを表す。

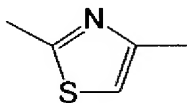
$R^3$ は、水素、ハロゲン又はアルコキシを表す。

Het1は、次の化学式[9]～[10]のいずれかの基を表す。

[化21]



[9]



[10]

Het2は、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又は1, 2-ジヒドロピリダジニルを表す(かかるHet2は、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン又はアミノで置換されていてもよい。)

(C)

$R^1$ は、次の(1)～(3)の基のいずれかを表す。

(1)  $-\text{CH}_2-\text{R}^{11}$  [ $\text{R}^{11}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、オキソ、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{111}$  ( $\text{R}^{111}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ及び(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチルからなる群から選択される一つの基で置換されており、さらに、1～2個の同一又は異なる、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。]、

(2)  $-O-R^{12}$  [ $R^{12}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、1〜3個の同一又は異なる、オキソ、 $-CH_2-R^{121}$  ( $R^{121}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチル、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアリル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。]、

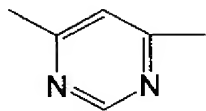
(3)  $-CH=R^{13}$  [ $R^{13}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、1〜3個の同一又は異なる、オキソ、 $-CH_2-R^{131}$  ( $R^{131}$ は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチル、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアリル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。]。

$R^2$ は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアリル、アルコキシ、アルコキシアリル、アルコキシカルボニル、アシル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル又はシアノを表す。

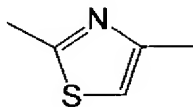
$R^3$ は、水素、ハロゲン又はアルコキシを表す。

Het1は、次の化学式[9]〜[10]のいずれかの基を表す。

[化22]



[9]



[10]

Het2は、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又は1, 2-ジヒドロピリダジニルを表す(かかるHet2は、1〜3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン又は

アミノで置換されていてもよい。)

- [2] 次の(1)～(14)の化合物からなる群から選択される化合物である、請求項1記載のアミド誘導体又はその医薬上許容される塩。

(1) 4-(1-メチルピペリジン-4-イルデンメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(2) 4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(3) 4-(1-メチルピペラジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[6-(3-ピリジル)ピリミジン-4-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(4) 4-(1-メチルピペラジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[6-(5-ピリミジニル)ピリミジン-4-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(5) (-)-4-((S)-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(6) 4-[(S)-2-(1-ピロリジニルメチル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(7) 4-[3-(ジメチルアミノメチル)アゼチジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(8) 4-[(S)-3-(1-ピロリジニル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(9) 4-{4-[ (5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソール-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イルメチル}-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(10) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(11) 4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(12) 4-[(R)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(13) 4-[(S)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(14) 4-[(3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

[3] 次の(1)～(37)の化合物からなる群から選択される化合物である、アミド誘導体又はその医薬上許容される塩。

(1) 3-ジフルオロメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(2) 3-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(3) 4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(4) 3, 5-ジクロロ-4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(5) 3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{3-[4-(5-ブromoピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド

(6) 4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(7) 4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-ブromoピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド

- (8) 3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド
- (9) 3-フルオロメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド
- (10) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド
- (11) 4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド
- (12) 4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド
- (13) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド
- (14) 4-[4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド
- (15) 4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド
- (16) 4-[(R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド
- (17) 4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-ブromoピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド
- (18) 4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド
- (19) 4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド
- (20) 4-(3-カルバモイルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4

ーメチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(21) 4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル  
-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズ  
アミド

(22) 4-(3-カルバモイル-4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメ  
チル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベ  
ンズアミド

(23) 4-((S)-3-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-  
メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(24) 4-((R)-3-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-  
メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(25) 4-[(S)-3-(N, N-ジエチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオ  
ロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル  
}ベンズアミド

(26) 4-[(2R, 4S)-4-(ジメチルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イルメチル]-3-  
トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ  
]フェニル}ベンズアミド

(27) 4-((S)-3-アミノピペリジノメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-  
[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(28) 4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジノメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-  
メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(29) 4-((3S, 4R)-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロ  
メチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}  
ベンズアミド

(30) 4-[(3S, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-イルメチル]-3-  
トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ  
]フェニル}ベンズアミド

(31) 4-[(S)-3-(メチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-

N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(32) 4-((S)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(33) 4-((R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(34) 4-[(3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(35) 4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(36) 4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(37) 4-[(R)-3-(ジメチルアミノメチル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

- [4] 請求項1〜3のいずれかに記載のアミド誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。
- [5] 請求項1〜3のいずれかに記載のアミド誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有するBCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤。
- [6] 請求項1〜3のいずれかに記載のアミド誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する慢性骨髄性白血病治療剤。
- [7] 請求項1〜3のいずれかに記載のアミド誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する急性リンパ性白血病治療剤。
- [8] 請求項1〜3のいずれかに記載のアミド誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する急性骨髄性白血病治療剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP2004/019553

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D213/74, 239/42, 401/14, 403/14, 401/04, 405/14, 417/04,  
A61K31/496, 31/506, A61P35/02, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D213/74, 239/42, 401/14, 403/14, 401/04, 405/14, 417/04,  
A61K31/496, 31/506

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/22597 A1 (NOVARTIS A.-G.), 21 March, 2002 (21.03.02), Full text; particularly, page 7 & CA 2416274 A & AU 2002018167 A1 & BR 2001013838 A & EP 1322634 A1 & JP 2004-509111 A & US 2004/102453 A1	1-8
A	PARISE, Robert A. et al., Liquid chromatographic-mass spectrometric assay for quantitation of Imatinib and its main metabolite (CGP 74588) in plasma, Journal of Chromatography, B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences, 05 July, 2003 (05.07.03), Vol.791, No.1 to 2, pages 39 to 44	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
24 January, 2005 (24.01.05)

Date of mailing of the international search report  
15 February, 2005 (15.02.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/019553

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 6-87834 A (CIBA-Geigy AG.), 29 March, 1994 (29.03.94), Full text; particularly, example 21 & EP 564409 A1 & EP 564409 B1 & ES 2142857 T3 & CA 2093203 A & CA 2093203 C & CZ 283944 B6 & RU 2125992 C1 & IL 105264 A1 & SK 280620 B6 & NO 9301283 A & ZA 9302397 A & AU 9335694 A1 & AU 666709 B2 & CN 1077713 A & CN 1043531 B & HU 64050 A2 & JP 2706682 B2 & GR 3032927 T3	1-8
P,X P,A	WO 2004/002963 A1 (Nippon Shinyaku Co., Ltd.), 08 January, 2004 (08.01.04), Full text; particularly, examples (Family: none)	3,4-8 1,2
P,X P,A	WO 2004/014903 A1 (AB SCIENCE), 19 February, 2004 (19.02.04), Full text; particularly, CAS RN:660837-36-5, 660837-68-3, 660837-69-4, 660837-70-7, 660837- 73-0, 660837-74-1, 660837-80-9, compounds & US 2004/110810 A1	1,4 2,3,5-8

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/019553

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The compound of claim 3 is not included in claim 1.

A technical feature common between the subject matter of claim 1 and that of claim 3 is a compound which is a 4-[(nitrogenous saturated heterocycle)methyl]-N-(3-amino-4-methylphenyl)benzamide and has as a partial structure a chemical structure in which the 3-amino group has been substituted by an aromatic 6-membered ring having a nitrogenous unsaturated 6-membered heterocycle bonded in an m-position. However, this compound is known (see, for example, WO 02/22597 A1 (NOVARTIS A.-G.) 21 March, 2002 (21.03.02)).

In view of this, it is considered that the subject matter of claim 1 and (continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2004/019553

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

that of claim 3 have no technical feature common between these which exceeds the prior art. Therefore, the subject matter of claim 1 and that of claim 3 are not so linked as to form a single general inventive concept.

With respect to claim 2

Although claim 1 is cited in claim 2, the compound (11) of claim 2 is not included in the compound of claim 1.

Therefore, the statement in claim 2 does not correspond to that in claim 1.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D213/74, 239/42, 401/14, 403/14, 401/04, 405/14, 417/04, A61K31/496, 31/506, A61P35/02, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D213/74, 239/42, 401/14, 403/14, 401/04, 405/14, 417/04, A61K31/496, 31/506

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 02/22597 A1 (NOVARTIS A.-G.) 2002.03.21, 文献全体、特に、第7頁参照 & CA 2416274 A & AU 2002018167 A1 & BR 2001013838 A & EP 1322634 A1 & JP 2004-509111 A & US 2004/102453 A1	1-8
A	PARISE, Robert A. et al., Liquid chromatographic-mass spectrometric assay for quantitation of Imatinib and its main metabolite (CGP 74588) in plasma, Journal of Chromatography, B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences, 2003.07.05, Vol.791, No.1-2, p.39-44	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24.01.2005

国際調査報告の発送日

15.2.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

谷尾 忍

4 P

9550

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 6-87834 A(チバーガイギー アクチエンゲゼルシャフト)1994. 03. 29, 文献全体、特に、実施例 2 1 参照 & EP 564409 A1 & EP 564409 B1 & ES 2142857 T3 & CA 2093203 A & CA 2093203 C & CZ 283944 B6 & RU 2125992 C1 & IL 105264 A1 & SK 280620 B6 & NO 9301283 A & ZA 9302397 A & AU 9335694 A1 & AU 666709 B2 & CN 1077713 A & CN 1043531 B & HU 64050 A2 & JP 2706682 B2 & GR 3032927 T3	1-8
P X P A	WO 2004/002963 A1(日本新薬株式会社)2004. 01. 08, 文献全体、特に、実施例参照(ファミリーなし)	3, 4-8 1, 2
P X P A	WO 2004/014903 A1(AB SCIENCE)2004. 02. 19, 文献全体、特に、CAS RN:660837-36-5、660837-68-3、660837-69-4、660837-70-7、660837-73-0、660837-74-1、660837-80-9の化合物参照 & US 2004/110810 A1	1, 4 2, 3, 5-8

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求の範囲3に記載された化合物は、請求の範囲1に含まれていない。

請求の範囲1と請求の範囲3に記載された発明の共通する技術的特徴は、4-含窒素飽和ヘテロ環メチル-N-(3-アミノ-4-メチルフェニル)ベンズアミドであって、前記3-アミノ基に、m-位に含窒素不飽和6員ヘテロ環が結合した芳香族6員環にて置換されている化学構造を部分構造として有する化合物であるところ、前記化合物は公知である(例えば、WO 02/22597 A1 (NOVARTIS A.-G.) 2002.03.21参照)。

してみると、請求の範囲1と請求の範囲3とに記載された発明は、先行技術を越えた共通の技術的特徴を有していないものと認められるから、請求の範囲1と請求の範囲3とに記載された発明は、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものではない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 請求の範囲 2 について

請求の範囲 2 は請求の範囲 1 を引用しているが、請求の範囲 2 に記載された化合物（11）は、請求の範囲 1 に記載された化合物に含まれていない。

よって、請求の範囲 2 の記載は、請求の範囲 1 の記載に対応していない。